



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



**PROMENE NA
ORTOPANTOMOGRFSKIM
SNIMCIMA I STANJE ORALNOG
ZDRAVLJA KOD PACIJENTKINJA SA
OSTEOPOROZOM**
DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:
Prof. dr Branislav Bajkin

Kandidat:
Dr Olja Grgić

Novi Sad, 2021. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Оља Гргић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. Др Бранислав Бајкин, редовни професор, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду
Наслов рада:	Промене на ортопантомографским снимцима и стање оралног здравља код пацијенткиња са остеопорозом
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница) или (навести ћирилица или латиница) _____
Физички опис рада:	Унети број: Страница <u>71</u> Поглавља <u>7</u> Референци <u>173</u> Табела <u>4</u> Слика <u>2</u> Графикона _____ Прилога <u>3</u>
Научна област:	Клиничка Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Стоматологија (Орална хирургија, Пародонтологија)
Кључне речи / предметна одредница:	постменопаузална остеопороза; коштана густина; орално здравље; пародонтопатије; бифосфонати; ортопантомографија
Резиме на језику рада:	Циљ: Презентована докторска дисертација имала је за циљ да утврди да ли код пацијенткиња са остеопорозом постоји веза између минералне коштане густине скелета и показатеља оралног здравља, као и да ли су ментални индекс и мандибуларни коштани индекс валидни параметри за процену минералне коштане густине скелета. Материјали и методе: Испитанице у постменопаузалном периоду (N=120) биле су укључене у студију и подељене у три групе: (И) пацијенткиње оболеле од остеопорозе (n=45); (Иб) пацијенткиње оболеле од остеопорозе које узимају бифосфонатну терапију (n=45); (К) контролна група, коју су чиниле испитанице са нормалном коштаном густином (n=30). Код сваке испитанице били су евалуирани плак индекс, гингивални и индекс крварња, ниво припојног епитела (НПЕ), дубина пародонталних џепова, као и КЕП индекс (број кариозних, екстрахованих и пломбираних зуба). Ментални индекс (Mental Index - MI) и Мандибуларни кортикални индекс (Mandibular Cortical Index - MCI) били су одређени на ортопантомографским снимцима.

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не корице се са тезом.

	<p>Резултати: Иб група је приказала статистички значајно ($p < 0,05$) виши гингивални индекс ($0,37 \pm 0,68$) и индекс крварења ($1,44 \pm 0,77$), већи НПЕ ($2,33 \pm 1,69$) као и већу дубину пародонталних џепова ($2,28 \pm 0,58$) у поређењу са И (гингивални индекс $0,14 \pm 0,16$; индекс крварења $1,08 \pm 0,65$; дубина пародонталних џепова $2,01 \pm 0,44$) и К групом (гингивални индекс $0,27 \pm 0,50$; НПЕ $1,50 \pm 1,07$). Нису пронађене значајне разлике у МП ($p = 0,303$) и МСИ индексу ($p = 0,06$) између испитиваних група. Такође, између испитиваних група није било разлике у КЕП индексу и преваленцији пародонтопатије ($p > 0,05$).</p> <p>Закључак: Терапија бисфосфонатима би могла негативно да утиче на пародонтално здравље, али су потребна даља истраживања како би се донели чвршћи закључци. МП и МСИ се нису показали као довољно прецизна дијагностичка средства у процени коштане густине особа женског пола у постменопаузи.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	06.02.2014. године
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Dr Olja Grgić
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. dr. Branislav Bajkin, full professor, School of Dentistry (Oral surgery), Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad
Thesis title:	The influence of bone mineral density and bisphosphonate therapy on the determinants of oral health and changes on dental panoramic radiographs in postmenopausal women
Language of text (script):	Serbian language (latin script) or (cyrillic or latin script) _____ language
Physical description:	Number of: Pages <u>71</u> Chapters <u>7</u> References <u>173</u> Tables <u>4</u> Illustrations <u>2</u> Graphs _____ Appendices <u>3</u>
Scientific field:	Clinical Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Dentistry (Oral Surgery, Periodontology)
Subject, Key words:	Osteoporosis, Postmenopausal; Bone Density; Oral Health; Periodontal Diseases; Diphosponates; Radiography, Panoramic
Abstract in English language:	<p>Objectives: The present PhD thesis aimed to assess the determinants of oral health, in women in the postmenopausal period suffering from osteoporosis (with an emphasis on differences between the patients receiving bisphosphonate therapy), and to examine the correlation between dental panoramic indices (Mental Index - MI, Mandibular Cortical Index - MCI), and bone mineral density in these three groups of patients.</p> <p>Materials and Methods: Postmenopausal women (N=120) were included in this cross-sectional study and divided in the following groups: (I) women with osteoporosis (n=45), (Ib) women with osteoporosis treated with bisphosphonates (n=45), and (K) control group (n=30). gingival, plaque, and papilla bleeding index, pocket depth, clinical attachment loss (AL), the presence of periodontitis, as well as number of decayed, missing, and filled teeth (DMFT), were evaluated for each patient. The investigated mandibular indices (MI and MCI) were assessed on a dental panoramic radiograph.</p> <p>Results: Group Ib showed significantly higher ($p<0.05$) gingival (0.37 ± 0.68), bleeding index (1.44 ± 0.77), AL (2.33 ± 1.69) and deeper pocket depth (2.28 ± 0.58) than I (gingival index 0.14 ± 0.16; bleeding index 1.08 ± 0.65; pocket depth 2.01 ± 0.44) and K group (gingival index 0.27 ± 0.50; AL 1.50 ± 1.07). No significant differences were found in MCI index ($p=0.06$) or MI</p>

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>($p=0.303$) between the examined groups. Also, there were no significant differences between the three groups in the presence of periodontitis as well as in the DMFT index.</p> <p>Conclusion: BP therapy could have a negative influence on periodontal health in postmenopausal women with osteoporosis. Further, MI and MCI are not precise diagnostic tools for diagnosing low BMD in postmenopausal women. Further research is needed to confirm these findings</p>
Accepted on Scientific Board on:	06.02.2014.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	
Note:	

Zahvalnica

Najpre bih želela da se zahvalim svojim mentorima, bez čije pomoći i podrške kompletiranje moje doktorske disertacije ne bi bilo moguće. Veoma sam zahvalna profesorki Kovačev Zavišić, čija je uloga bila ključna u formiranju same teme, kao i organizaciji izvođenja studije. Dragi profesore Branislave, Vi ste mi godinama uzor kao kliničar, nastavnik, istraživač i nadasve, kao čovek. Ponosna sam što sam imala priliku da Vas upoznam i sarađujem s Vama. Verujem da su me istraživački koraci koje sam napravila pod Vašim mentorstvom doveli ovde gde sam sada. Takođe, bez Vaše svesrdne pomoći u proteklom periodu, ne bih uspela uz doktorat u Holandiji da kompletiram i doktorat u Srbiji. Hvala Vam!

Veliko hvala dugujem i docentkinji Tanji Veljović za svesrdnu pomoć prilikom pregleda pacijentkinja uključenih u moju disertaciju. Tanja, bilo je zadovoljstvo sarađivati sa tobom!

Želela bih da se zahvalim i članovima Komisije koji su evaluirali moju tezu i čast mi je što ću moći dalje da diskutujem svoj rad pred vama prilikom odbrane.

Moja doktorska disertacija bila je finansijski podržana od strane nacionalnog naučnoistraživačkog projekta (broj TR31011) finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, iz kog su izdvojena sredstva za snimanje panoramskih radiografija za sve pacijentkinje, na čemu sam veoma zahvalna.

Dragi Stanislave, imati toliko bliskog i dobrog brata je pravi dar, i ne viđa se često! Dok sam živela u Srbiji, morala sam s tobom da prodiskutujem sve svoje sumnje, brige i planove. Danas se ništa nije promenilo, osim što je vid komunikacije najčešće digitalan. Tvoje mišljenje mi je oduvek mnogo značilo i pomagalo. I znam da na tebe mogu uvek da računam, za ceo život. Hvala ti, i hvala tvojoj predivnoj porodici.

Tanjice moja, zahvalna sam svakog dana što sam blagoslovena sestrom od drugih roditelja. Prosto je neverovatno da sam nakon svih selidbi koje sam morala da prođem sa svojom porodicom usled rata u Bosni, tebe pronašla u Novom Sadu. Bila si mi velika inspiracija (u svakom smislu), moja podrška i pomoć u svakom aspektu života, privatnom i profesionalnom.

Dear Sergio, my dream to graduate as PhD at ErasmusMC brought me to Rotterdam, and many new ambitions and good things followed along the way. However, none of this comes even close to the happiness that I found since I met you. As my partner and later as my husband, you supported me and walked with me every step of the way, so every success that I made since I met you is partially yours.

Draga tetka Biljo, toliko često mislim na tebe iako si nas sad već tako davno napustila. Bila si jedna od najneverovatnijih osoba koje sam ikad upoznala i ostaješ zauvek moja velika inspiracija na svakom mom koraku.

Dragi mama i tata, život je pred vas stavljao velike prepreke, ali vi ste nam uvek bili potpora, razumevanje i utočište. Od vas smo naučili da stremimo i da se borimo, ali da nikada ne zaboravimo i ne izgubimo humanost i etičnost. Vi ste utkani u svaki moj uspeh! Zahvalna sam vam na svemu što jesam i volim vas neizmerno. Vama dugujem najveće Hvala!

Olja

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1 Definisanje i opis predmeta istraživanja	1
1.2 Osteoporoza	2
1.3 Bisfosfonati	6
1.3.1 Farmakodinamika	7
1.3.2 Prednosti i rizici terapije bisfosfonatima	9
1.4 Oboljenja parodoncijuma	10
1.4.1 Klasifikacija parodontopatija	10
1.4.2 Etiologija i patogeneza parodontopatije	14
1.5 Koštana gustina i oralno zdravlje	17
2. Ciljevi i hipoteze	19
2.1 Cilj istraživanja	19
2.2 Radne hipoteze	19
3. Metode	20
3.1 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka	20
3.2 Ispitivanje statusa oralnog zdravlja i procena mandibularnih kortikalnih indeksa	21
3.3 Statistička analiza	25
4. Rezultati	26
5. Diskusija	31
6. Zaključci	39
7. Reference	40
Anex I	60
Anex II	61
Anex III	62

1. Uvod

1.1 Definisanje i opis predmeta istraživanja

Prevalencija osteoporoze nastavlja trend rasta širom sveta. Frakture uzrokovane osteoporozom široko su rasprostranjen zdravstveni problem, koji dobija na značaju porastom broja svetskog stanovništva i njegovim starenjem. Kako bi se prevenirale osteoporotske frakture, neophodna je pravovremena dijagnostika i adekvatna terapija osteoporoze.

Za dijagnostikovanje gustine kosti (*bone mineral density*- BMD) i prepoznavanje pacijenata koji su pod visokim rizikom za nastanak osteoporotskih fraktura, koristi se nekoliko dijagnostičkih metoda, a najčešće dvostruka X-zračna apsorpciometrija (*Dual-X-ray absorptiometry* – DXA).

Nedavne studije ukazale su na značajnu povezanost gustine kosti mandibule i perifernog skeleta. Takođe, skorija istraživanja dovela su u vezu nisku gustinu kosti mandibule i perifernog skeleta sa oštećenjem parodontijuma i posledičnim gubitkom zuba.

U ranijim istraživanjima ukazano je na mogućnost upotrebe panoramskih snimaka za detekciju osoba sa niskom koštanom gustinom i onih koji su pod visokim rizikom za nastanak osteoporotskih fraktura. Obično se u ovu svrhu koristi određivanje mandibularnih panoramskih indeksa, kao što su mandibularni kortikalni indeks (*Mandibular Cortical Index* – MCI) i mentalni indeks (*Mental Index* – MI), sa ciljem prepoznavanja ranog stadijuma osteoporoze, te upućivanja pacijenata na dalje pretrage.

Terapija osteoporoze sprovodi se antiresorptivnim lekovima, bisfosfonatima, peroralno ili intravenski. Ova terapija je dugotrajna i nosi sa sobom rizik od retkih, ali ozbiljnih neželjenih efekata, kao što su osteonekroza vilica, atipična nekroze femura, gastrointestinalne tegobe, tromboza i plućni embolizam.

U naučnoj i stručnoj literaturi postoji potreba za iznalaženjem jeftinih i efikasnih metoda za prepoznavanje pacijenata sa ranim stadijumom osteoporoze i za daljim ispitivanjem povezanosti oralnog zdravlja i osteoporoze. Za sada nije definisan jedinstven stav o povezanosti panoramskih indeksa, oralnog zdravlja, osteoporoze i terapije bisfosfonatima, te su potrebna dalja istraživanja.

1.2 Osteoporoza

Osteoporoza je koštano oboljenje koje dovodi do smanjenja koštane mase i narušavanja mikro-arhitekstonske strukture koštanog tkiva. Kostí posledično postaju fragilne i podložne frakturama (1).

Gustina kosti se izražava u gramima minerala po kvadratnom centimetru kosti. Za dijagnostikovanje niske gustine kosti i prepoznavanje pacijenata koji su pod visokim rizikom za nastanak osteoporotskih fraktura koristi se nekoliko dijagnostičkih metoda, kao što su jednostruka i dvostruka foton apsorpciometrija, kvantitativna kompjuterska tomografija (*Quantitative Computer Tomography* – QCT), jednostruka ili dvostruka X-zračna apsorpciometrija (*Single/Dual X-ray absorptiometry* – DXA), kao i kvantitativni ultrazvuk (*Quantitative Ultrasound* – QUS) (2, 3). DXA je široko prihvaćena metoda za merenje gustine kosti jer je veoma precizna i podrazumeva nisku dozu zračenja. BMD se najčešće meri na vratu femura, lumbalnom delu kičme od prvog do četvrtog pršljena (L1-L4) i na oba kuka (kuk total) jer su ovo ujedno i mesta najpodložnija osteoporotskim frakturama (3). Koštana gustina izmerena DXA metodom izražava se T-skorom i Z-skorom.

T-skor se primenjuje kod osoba ženskog pola u postmenopauzalnom periodu i muškaraca preko 50 godina starosti. Definiše se kao broj standardnih devijacija (SD) iznad ili ispod srednje vrednosti gustine kosti osoba između 20 i 29 godina starosti. Prema definiciji Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO), ukoliko je T-skor ≥ -1 , koštana gustina se smatra normalnom, ukoliko je između -1 i -2,5, smatra se da je koštana gustina smanjena (osteopenija),

dok se osteoporoza dijagnostikuje kada je koštana mineralna gustina manja za 2,5 ili više SD od prosečne koštane gustine zdrave mlade osobe (4) i naročito je učestala kod osoba ženskog pola u poznom periodu života usled razvoja hipoestrogenemije tokom menopauze (5). Z-skor se koristi kod osoba mlađih od 50 godina, i definiše se kao broj SD iznad i ispod očekivane koštane gustine za svaku kategoriju starosti i pola. Ukoliko je $Z\text{-skor} < -2,0$ za svaku pojedinačnu grupu, smatra se da je koštana gustina niska, a ukoliko je $Z\text{-skor} \geq -2,0$, koštana gustina se smatra normalnom (6).

Pik koji dosegne koštana masa tokom rasta i razvoja važan je faktor za predviđanje iste u kasnijoj životnoj dobi (7). Istraživanja na blizancima i porodične studije ukazuju da 50-85% varijacija u mineralnoj koštanoj gustini determinišu nasledni faktori (8–10). Uticaj nasledne komponente varira u zavisnosti od anatomske regije i životne dobi. Na primer, koštana gustina lumbalne kičme pod većim je uticajem naslednih faktora od koštane gustine podlaktice (8–11). Takođe, uticaj nasledne komponente manji je kod osoba ženskog pola u postmenopauzalnom periodu, što reflektuje veći uticaj životnih navika, ishrane i komorbiditeta u postmenopauzi (8, 10). S druge strane, u *Genome-wide association study* – GWA studijama opisan je veliki broj genetskih lokusa koji determinišu koštanu gustinu (12), doprinoseći samo malim procentom varijaciji iste. Verovatno je da faktori sredine utiču na rizik za razvoj osteoporoze kroz uticaj na ekspresiju gena (13). Tako fenotip koji je determinisan određenim genotipom varira pod uticajima sredine, što objašnjava činjenicu da je koštana gustina visoko nasledna, ali da se istovremeno samo mali procenat varijacije iste može obrazložiti genetskim varijacijama (13).

Redukcija koštane gustine udružena je sa uvećanjem rizika od frakture; pad koštane gustine za jednu SD udvostručuje rizik od spontanih fraktura (14). Posledično, skoro $\frac{3}{4}$ svih preloma kuka, kičme i podlaktice dešava se posle 65 godina starosti (15). Kada pacijent doživi frakturu, rizik za narednu uvećan je i do 86% (16).

Oko 200 miliona osoba ženskog pola širom sveta boluje od osteoporoze, dok se fraktura uzrokovana osteoporozom dogodi na svake 3 sekunde (17). U prevodu, jedna od tri osobe ženskog pola starosti preko 50 godina doživi osteoporotsku frakturu (18, 19). U Evropi je u 2017. godini zabeleženo 2.7 miliona fragilnih fraktura, uz utrošak 37 biliona evra na lečenje, a do 2030. godine se očekuje porast u incidenciji fraktura od čak 23% (20). Istraživanja u SAD takođe su ukazala na značajan trošak lečenja osteoporotskih fraktura (21). U Zapadnoevropskim državama, incidencija frakture kuka uvećava se eksponencijalno sa starenjem (22).

Incidencija fraktura kostiju doseže vrhunac najpre u detinjstvu, a potom u poznoj dobi (23, 24). Frakture kod dece najčešće se dešavaju usled jače traume, učestalije su kod dečaka i lokalizovane obično na dugim kostima (naročito podlaktici) (23). Koštana masa se progresivno povećava tokom detinjstva i doseže vrhunac u tridesetim godinama starosti, kada je incidencija fraktura niska. Nakon toga sledi progresivno smanjivanje koštane gustine, što za posledicu ima povećanje prevalencije osteoporoze sa starenjem (24).

Incidencija fraktura kostiju različita je u različitim delovima sveta. Sa geografskim udaljavanjem od ekvatora, procenat fraktura u populaciji je u porastu (25). Udaljavanje od ekvatora podrazumeva manje sunčanih dana i posledično nizak nivo vitamina D kod stanovništva (26). Međutim, postoje i odstupanja od ovog pravila. U nekim zemljama (npr. Iranu) kulturološki kodeksi nalažu da najveći deo tela bude prekriven garderobom, te je izloženost suncu ograničena. Stoga, i pored ekvatorijalne klime, 80% populacije pati od deficita vitamina D što doprinosi visokoj prevalenciji fraktura (27). Incidencija fraktura je slična u Evropi, Americi i Okeaniji (13). Međutim, u okviru svakog od navedenih regiona uočavaju se signifikantne varijacije. U SAD razlike u incidenciji fraktura uzrokovane su varijacijama u ekološkim faktorima kao što su fluorisanje pijaće vode, urbanizacija i socio-ekonomski status. Procenat fraktura značajno se povećava na prostorima naseljenim pretežno starijim

stanovništvom (preko 65 godina) koje živi u siromašnim uslovima (28). Na prostorima Evrope, incidencija frakture kuka je skoro sedam puta niža u predelu južne Evrope nego u predelu Skandinavije. Norveška je vodeća zemlja po incidenciji fraktura u svetu (29). Umerene varijacije u incidenciji zapažene su i na prostorima Azije sa najvišim procentom fraktura u urbanizovanim zemljama (30). Zbog velikog broja stanovnika i porasta incidencije fraktura kuka, Azija ima veliki udeo u proporciji svetskog izdatka uzrokovanog prelomima. Nasuprot tome, rizik od preloma kostiju u Africi je nizak, što treba uzeti sa rezervom imajući u vidu ograničenu dostupnost validnim podacima iz afričkih zemalja (31).

Frakture kuka uzrokuju hroničan bol, invaliditet i smanjenu pokretljivost. Visok procenat pacijenata zahteva dugoročnu negu, što se pogoršava sa starenjem (25). Frakture kuka su udružene sa povećanjem mortaliteta; ocenjuje se da je stopa preživljavanja u 5 godina posle frakture 80% niža u odnosu na osobu iste starosti i pola koja nije doživela frakturu (32). Frakture kičme dešavaju se najčešće usled kompresivnog opterećenja udruženog sa podizanjem tereta i promenom položaja tela, i često se otkrivaju slučajno (31). Uobičajene su kod osoba ženskog pola u postmenopauzalnom periodu, a životni rizik je ocenjen na 16% kod osoba ženskog pola starijih od 50 godina i evropske etničke pripadnosti (19). Simptomatske frakture kičme uzrokuju bol u leđima, smanjenje visine, invalidnost i redukovanu plućnu funkciju, iako svega jedna trećina biva dijagnostikovana. Kao i frakture kuka, frakture kičme su udružene sa povećanjem mortaliteta (32). Frakture podlaktice dešavaju se obično kao posledica pada na ispruženu ruku. Najučestalije su zimi usled povećane frekvencije padova na zaleđenim površinama (33). Iako frakture podlaktice često uzrokuju ozbiljnu invalidnost, naročito kada su lokalizovane na dominantnom ekstremitetu, one ne utiču na uvećanje mortaliteta (13).

Etiologija osteoporotskih fraktura je kompleksna i pored niske koštane gustine podrazumeva i druge faktore (34, 35). SZO je kreirala algoritam (*Fracture risk assessment tool/FRAX*) za predviđanje desetogodišnjeg frakturnog rizika koji se bazira na multiplim

kliničkim faktorima rizika (36). Pozitivna porodična istorija (npr. fraktura kuka prisutna kod bar jednog roditelja) je obuhvaćena algoritmom što dalje ukazuje da frakture nisu uzrokovane samo faktorima sredine, nego kompleksnom interakcijom sredine i gena. U skorašnjoj GWAS meta-analizi koja je uključila 25 kohorta iz Evrope, Sjedinjenih Američkih Država, istočne Azije i Australije, pronađeno je da 15 lokusa koji determinišu frakture kod odraslih, takođe determinišu i koštanu gustinu. Smanjenje koštane gustine za 1 SD bilo je udruženo sa čak 55% uvećanim rizikom od fraktura (37). Ekspanzijom znanja o determinantama rizika za osteoporozu i frakture otvraju se mogućnosti rane dijagnoze i prevencije osteoporotskih fraktura koje sa sobom nose globalni socijalni teret.

1.3 Bisfosfonati

Bisfosfonati (BF) su i posle 40 godina od otkrića najčešće primenjivani lekovi u terapiji osteoporoze sa izuzetnim odnosom prednosti i rizika (38–41). Ovi lekovi se takođe koriste u terapiji Padžetove bolesti i malignih oboljenja kao što su multipli mijelom i koštane metastaze tumora dojke i prostate (42, 43).

Bisfosfonati u terapiji osteoporoze mogu da se koriste peroralno ili intravenski, dok za neke od preparata postoje oba oblika (44). Alendronat se primenjuje peroralno, u dozi od 70 mg nedeljno, i smanjuje za 50% rizik od spontanih fraktura kičme, i za oko 30% rizik od fraktura na drugim kostima (45). Rizendronat redukuje rizik od svih osteoporotskih fraktura za oko 40%, jedokratnom primenom 35 mg nedeljno (46). Ibandronat može da se primenjuje ili peroralno (150 mg), ili intravenski (3 mg) jednom mesečno, kako bi se rizik od osteoporotskih fraktura kičme smanjio za približno 50% (47). Zolendronična kiselina se primenjuje samo jednom godišnje u dozi od 4 do 5 mg intravenski i smanjuje rizik od osteoporotskih fraktura kuka za 70%, dok rizik od fraktura drugih kostiju smanjuje za 35% (48).

Kako bi se izbegli potencijalni štetni efekti, preporučuje se sledeći vid peroralne administracije: ujutru, 30 minuta pre jela i pića, nakon čega se savetuje da pacijenti barem 30 minuta budu u uspravnom položaju, kako bi se smanjio rizik od iritacije jednjaka. Takođe, preporučuje se uzimanje preparata D vitamina i kalcijuma (44, 49).

1.3.1 Farmakodinamika

BF se slabo apsorbuju prilikom oralne upotrebe (manje od 1% od unete doze). Nakon apsorpcije, BF koji se nisu vezali za koštanu površinu izloženu u procesu remodelovanja, brzo se eliminišu iz cirkulacije putem bubrega (50–52). Bubrežna ekskrecija odvija se glomerularnom filtracijom i kroz aktivan ćelijski transport u proksimalnim tubulima (53). Za bilo koju vrstu BF koji je dospao u sistemsku cirkulaciju, neovisno da li se primenjuje oralno ili intravenski, oko 60% istog se vezuje za koštano tkivo, dok se preostalih 40% eliminiše bubrežnim putem (54, 55).

BF se ne metabolišu. Lek koji se vezao za kost, te dospao nazad u cirkulaciju, eliminiše se urinom zadržavajući svoju molekularnu strukturu (55). Stabilnost molekularne strukture BF objašnjava produženi efekat terapije na koštano remodelovanje i koštanu gustinu i smanjenje frakturnog rizika nakon prekida terapije (56–59).

Sposobnost BF za stvaranje fizičkohemijske veze delom objašnjava njihov uticaj na povećanje koštane snage. BF terapijom redukuju se dubina koštane resorpcije, broj osteoklasta i površina zahvaćena remodelovanjem (60–62). Kortikalna poroznost i razlike u mineralnoj distribuciji se takođe redukuju terapijom, što rezultira u povećanju kortikalne snage (63, 64).

Različite vrste BF razlikuju se po afinitetu vezivanja za koštanu površinu kao i po brzini odvajanja od iste (38, 51, 52). Ova hijerarhija u afinitetu vezivanja za koštanu površinu, rezultira različitim intervalima produženog delovanja leka. Na primer, BF sa najvišim afinitetom vezivanja za koštanu površinu je zolendronat, te se u terapiji osteoporoze isti primenjuje jednom godišnje, kao što je prethodno navedeno (38, 48, 50–52).

Drugi nivo dejstva BF u redukciji koštanog remodelovanja je ćelijski. Osteoklasti u procesu koštanog remodelovanja apsorbiraju BF intracelularno. BF u njima inhibiše enzim farnezil pirofosfat sintazu, ključni enzim za sintezu mevalonske kiseline. Prekid ovog biološkog mehanizma rezultira u redukciji prenilacije specifičnih proteina osteoklasta neophodnih za njihovu aktivnost i koštanu resorpciju (38, 52). Osteoklasti resorbiraju kost sekrecijom hidrogen jona i enzima u prostor između osteoklasta i koštane površine. BF inhibiše ove aktivnosti osteoklasta i koštano remodelovanje, što se može meriti i kroz redukciju markera koštanog remodelovanja (65–67).

Iako BF inhibiše dejstvo osteoklasta, ne postoje jasni dokazi da indukuju njihovu programiranu apoptozu (13). Nekoliko studija sa pacijentima koji primaju alendronat i zolendronsku kiselinu duži period, ukazalo je na pojavu uvećanih osteoklasta sa više jedara (68), ali nisu odgovorile na pitanje da li su ovi gigantski osteoklasti i metabolički aktivni.

Preuzimanje BF i distribucija u koštane kompartmane je regulisana opsegom koštanog remodelovanja i afinitetom leka (69, 70). Jednom kada je prostor u kome se odvija remodelovanje saturisan lekom, kontinuirano preuzimanje od strane skeleta je verovatno funkcija curenja BF iz jedinica remodelovanja, i formiranje nove, do tada neaktivne jedinice remodelovanja. BF koji su zadržani podležu reciklaži otpuštanjem sa koštane površine u cirkulaciju i trans-membranoznom prolazu kroz osteoklaste (38–40, 50–52). BF koji je jednom otpušten sa kosti ima dve sudbine: eliminacija putem renalnog klirensa, ili ponovno vezivanje za kost. Farmakodinamski modeli sugerišu da se ukupna koštana apozicija povećava sa kontinuiranim izlaganjem leku. Ocenjeno je da je poluživot alendronata 10 godina (55). Ovakvi farmakokinetički i farmakodinamski modeli nikada nisu bili potvrđeni na pacijentima, ali rezultati kliničkih studija potvrđuju da je perzistentan efekat leka i nakon ukidanja terapije jedinstvena sposobnost farmakokinetike BF.

1.3.2 Prednosti i rizici terapije bisfosfonatima

Iako smo svedoci prednosti i efikasnosti BF kao i rizika koji njihova primena nosi u lečenju postmenopauzalne osteoporoze, prednosti nedvosmisleno prevazilaze rizik od neželjenih dejstava (71). Rizik za frakture kostiju je multifaktorijelan (36). Dokazano je da BF redukuju ukupan rizik i da njihovi sporedni efekti nisu česti. Najučestalija neželjena dejstva terapije su gastrointestinalne tegobe i akutno fazna reakcija, dok su muskuloskeletni efekti retki i obično prolazni uz poštovanje pravila doziranja (13). Retka neželjena dejstva koje privlače najviše pažnje su osteonekroza vilica (*Medication-related osteonecrosis of the jaws – MRONJ*) i atipična fraktura tela femura (2, 72, 73).

Prema Američkoj asocijaciji oralnih i maksilofacijalnih hirurga (74, 75), osteonekroza vilica izazvana bisfosfonatima se potvrđuje ukoliko su ispunjena sledeća tri kriterijuma: 1) pacijent je trenutno, ili je ranije bio na terapiji antiresorptivnim lekovima; 2) kliničkim pregledom se utvrđuje ogoljena, nekrotična kost u maksilofacijalnoj regiji koja perzistira duže od 8 nedelja; 3) negativni anamnestički podaci o zračenju regije vilica. Prvi slučajevi MRONJ prijavljeni su 2003. godine (76). Na incidenciju MRONJ utiču trajanje terapije i način propisivanja lekova (77). Osteonekroza vilica uzrokovana bisfosfonatima najčešće se javlja kod pacijenata koji primaju bisfosfonate intravenski (3%-18%), dok se relativno retko javlja kod onih koji primaju oralnu bisfosfonatnu terapiju (0,03%-0,1%). Iako se kod oralne primene bisfosfonata uglavnom javljaju blaži oblici osteonekroze, opisani su i ozbiljni slučajevi u kojima se moralo pribeći hirurškoj resekciji (78). Prosečna prijavljena dužina uzimanja lekova prelazi tri godine (74), a rizik od ove komplikacije postaje duplo viši kod pacijenata koji primaju bisfosfonatnu terapiju duže od 4 godine, dakle, smatra se da je efekat kumulativan (75). Skoro polovina pacijenata koji pate od osteonekroze viličnih kostiju i na terapiji su oralnim bisfosfonatima imaju komorbiditete (dijabetes melitus, bubrežnu insuficijenciju ili Parkinsonovu bolest), ili koriste i druge lekove (kortikosteroidi, citostatici). Ove studije

pokazuju da bi dužina trajanja terapije, određena opšta oboljenja (dijabetes melitus, reumatoidni artritis) i invazivne stomatološke procedure mogli biti značajni faktori rizika za razvoj osteonekroze uzrokovane oralnim bisfosfonatima (79, 80).

1.4 Oboljenja parodontcijuma

Oboljenja parodontcijuma podrazumevaju hroničnu infekciju koja utiče na razaranje potpornog tkiva zuba, uključujući gingivu, periodontalni ligament i alveolarnu kost, a izazvana su lokalnom akumulacijom bakterija. Ova oboljenja mogu zahvatiti jedan ili više zuba i bez adekvatne terapije dovesti do gubitka zuba naročito kod starijih osoba. To su multifaktorijelna, kompleksna oboljenja. Iako je plak esencijalan za njihovo iniciranje, većina destruktivnih procesa dešava se usled ekscesivnog odgovora domaćina na izazov bakterija (81).

1.4.1 Klasifikacija parodontopatija

Najnovija klasifikacija parodontopatija koju su objavile Američka Akademija za Parodontologiju (AAP) i Evropska Federacija za Parodontologiju (EFP) na međunarodnoj radionici 2017. godine obuhvata 3 osnovna tipa oboljenja (82):

1. Nekrotišuća parodontalna oboljenja:
 - a. Nekrotišući gingivitis
 - b. Nekrotišuća parodontopatija
 - c. Nekrotišući stomatitis
2. Parodontopatija kao manifestacija sistemskih oboljenja:

Klasifikacija ovih oboljenja usko je vezana za klasifikaciju osnovnog sistemskog oboljenja prema Međunarodnoj statističkoj klasifikaciji bolesti i udruženih oboljenja (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD*)

3. Parodontopatija:
 - a. Stadijumi: prema ozbiljnosti kliničke slike i kompleksnosti lečenja

- i. Stadijum I: Početna parodontopatija
 - ii. Stadijum II: Umerena parodontopatija
 - iii. Stadijum III: Uznapredovala parodontopatija sa mogućnošću gubitka zuba
 - iv. Stadijum IV: Uznapredovala parodontopatija sa mogućnošću gubitka denticije
- b. Opseg i distribucija: lokalizovana; generalizovana zahvaćenost molar-sekutić
 - c. Razredi: pokazatelji rizika za brzu progresiju, očekivani odgovor na terapiju
 - i. Razred A: Blaga stopa progresije
 - ii. Razred B: Umerena stopa progresije
 - iii. Razred C: Rapidna stopa progresije

Grupisanje slučajeva u stadijume u najvećoj meri zavisi od ozbiljnosti kliničke slike prilikom dijagnostikovanja, kao i od kompleksnosti terapije koja će biti primenjena. S druge strane, podela na razrede pruža dodatne informacije o biološkim odlikama oboljenja, uključujući procenu stope progresije, procenu potencijalnog (ne)uspeha terapije, kao i rizika da samo oboljenje ili njegov tretman utiču negativno na sveukupno zdravlje pacijenta (83, 84). Svrstavanje u stadijume vrši se nakon evaluacije nekoliko faktora kao što su gubitak gingivalnog pripoja, resorpcija alveolarne kosti, dubina parodontalnog džepa pri sondiranju, prisustvo i opseg angularnih koštanih defekata i uključenosti furkacije zuba i gubitka potpornog tkiva, kao i samog gubitka zuba kao posledice parodontopatije. Razredi obuhvataju informacije vezano za progresiju parodontopatije, opšte zdravstveno stanje pacijenta, kao i za druge faktore koji bi mogli da utiču na progresiju oboljenja (pušenje, da li je dijabetes kontrolisan ukoliko ga ima, i drugo), omogućujući kliničaru da proceni svaki slučaj individualno i stoga odabere najadekvatniji plan terapije (82).

Određena sistemska oboljenja direktno utiču na manifestaciju parodontopatije, i kao takva se svrstavaju u kategoriju „Parodontopatija kao manifestacija sistemskih oboljenja“. U ovu kategoriju se svrstavaju određena genetska oboljenja (Papillon Lefevre sindrom, Daunov sindrom, Haim-Munk sindrom, kongenitalna i ciklična neutropenija, i drugo), oboljenja oralne mukoze (epidermolysis bullosa, deficijencija plazminogena, i drugo), oboljenja vezivnog tkiva (sistemski lupus eritematosus, angioedem, i drugo), stečena imunodeficientna oboljenja, kao što je HIV infekcija, inflamatorna oboljenja, metabolička i endokrina oboljenja, kao što su dijabetes melitus, hipofosfatazija, rahitis, gojaznost, osteoporoza, i drugo (85). Skorašnji sistematski pregled literature pokazao je da osobe ženskog pola sa osteopenijom ili osteoporozom imaju veći gubitak nivoa pripojnog epitela u odnosu na osobe ženskog pola sa normalnom koštanom gustinom (86). Štaviše, kod osoba obolelih od Hajdu-Cheney sindroma, javlja se osteoporoza, veoma često udružena sa teškim oblicima parodontopatije i prevremenim gubitkom zuba (85). Mehanizmi putem kojih ova oboljenja utiču na zdravlje parodonticijuma nisu u potpunosti objašnjeni, ali verovatno je da ove bolesti mogu da utiču na odbranu domaćina i regulišu inflamatorne reakcije, što rezultira u progresivnoj parodontalnoj destrukciji (74, 87).

Takođe, pokazano je da parodontopatija može negativno da utiče na prognozu i razvoj određenih sistemskih oboljenja, dok je u nekim slučajevima ovaj uticaj dvosmeran. Nije izvesno da će se ikada moći potvrditi direktna uzročno-posledična veza između parodontopatije i opštih oboljenja, s obzirom da bi u tom slučaju klinička ispitivanja podrazumevala dugogodišnji izostanak terapije parodontopatije u kontrolnim grupama, što ne bi bilo etično (87). Međutim, izvesni zaključci mogu se izvesti posredno. Mnoge longitudinalne i studije preseka prikazale su povezanost parodontopatije sa određenim sistemskim inflamatornim oboljenjima na osnovu sličnosti u etiopatogenezi. Na primer, kardiovaskularna oboljenja, kao što je srčani udar, ~ 30 % češće se javljaju kod osoba sa udruženim parodontopatijom, čak i

nakon uključivanja u statističku analizu varijabli koje su poznati faktori rizika za srčani udar (88, 89). Ateroskleroza, koja je predisponirajući faktor za nastanak srčanog udara i šloga, mogla bi biti povezana sa parodontopatijom putem nekoliko mehanizama (87, 90). Bakterije prisutne u parodontalnim džepovima pronađene su i u aterosklerotskom plaku (91). Takođe, citokini koji se izlučuju iz parodontalnih tkiva, kao i oni koji se sistemski luče nakon stomatoloških intervencija (na primer čišćenja parodontalnih džepova), mogli bi da destabilizuju aterosklerotski plak i dovedu do pojave srčanog udara (92–95). Kod osoba koje boluju od parodontopatije dolazi do poremećaja lipidnog metabolizma (96), koji je veoma važan i za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Dalje, pokazano je da postoji uzajamni uticaj parodontopatije i dijabetesa tip 2, posebno značajnog usled epidemije gojaznosti u poslednjim decenijama, kao i činjenice da je ovaj tip dijabetesa u velikom broju slučajeva dijagnostikovao tek u uznapredovaloj fazi, te je često neregulisan (87). Potencijalna objašnjenja za uticaj dijabetesa tip 2 na pogoršanje prognoze parodontopatije su izmena oralnog mikrobioma, glikacija proteina i lipida (97), koja dovodi do pojačanog lučenja proinflammatoryh citokina i posledične koštane resorpcije, kao i poremećaj u funkciji neutrofila (98). Dalje, pokazano je da bi Alchajmerova bolest, progresivno neurodegenerativno oboljenje karakterisano atrofijom i apoptozom neurona uz inflamatorne promene na mozgu, mogla biti inicirana lokalnim ili sistemskim infekcijama. U mozgu pacijenata obolelih od Alchajmerove bolesti pronađeni su mikroorganizmi iz crvenog kompleksa, kao i *Fusobacterium nucleatum* i *Prevotella intermedia*, koje su takođe uzročnici parodontopatije (87, 99). Tokom stomatoloških intervencija, pa čak i tokom svakodnevne oralne higijene kod pacijenata sa parodontopatijom, bakterije i medijatori inflamacije mogu dospeti u krvotok, a samim tim i do moždanog tkiva (100, 101). Hematoencefalna barijera postaje propusnija tokom godina života, pogotovo kod osoba genetski predisponiranih ka Alchajmerovoj bolesti, što doprinosi lakšem oštećenju moždanih ćelija ovim štetnim faktorima (102).

Još jedna potencijalno bidirekciona povezanost, koja je predmet istraživanja duže od 50 godina, je ta između parodontopatije i osteoporoze. Studije preseka koje su uključivale velik broj ispitanika prikazale su povišen rizik za pojavu osteoporoze kod pacijenata sa parodontopatijom, kao i 6 puta povišen rizik od pojave parodontopatije kod pacijenata sa osteoporozom (103, 104). Osteoporoza i parodontopatija imaju veliki broj zajedničkih faktora rizika, kao što su pol, starost, genetska predispozicija, pušenje, gojaznost, hormonska terapija, ishrana (87, 105). Kod osoba ženskog pola nakon menopauze dolazi do smanjenog lučenja estrogena, što doprinosi smanjenju gustine kosti, uključujući i vilične kosti, kao i do amplifikacije imunog odgovora na parodontalnu infekciju, te do posledičnog gubitka alveolarnog pripoja i parodontopatije (106).

1.4.2 Etiologija i patogeneza parodontopatije

Ranije se smatralo da su oboljenja parodontocijuma udružena sa starenjem i stoga uniformno distribuirana u populaciji, dok ozbiljnost bolesti direktno zavisi od količine bakterijskog plaka. U usnoj duplji izolovano je više od 700 vrsta bakterija, a mikrobiom može značajno da varira kvalitativno i kvantitativno od osobe do osobe, pa čak i u zavisnosti od lokacije u okviru iste usne duplje (81, 107), a svakako u zavisnosti od različitih oralnih oboljenja. Bakterije oralnog mikrobioma grupišu se u komplekse, koji su različiti u slučaju zdrave usne duplje, u odnosu na one koji su karakteristični za pojedina oralna oboljenja (108). Na primer, najčešći uzročnici parodontopatije su *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* i *Tannerella forsythia*, pripadnici „crvenog kompleksa“ bakterija. Međutim, uzročnika parodontopatije je mnogo više. Bakterije koje su takođe povezane sa ovim oboljenjem su: *Fusobacterium nucleatum*, *F. periodonticum*, *Prevotella intermedia*, *P. nigrescens*, *Parvimonas micra*, *Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *Eubacterium nodatum*, *Streptococcus constellatus* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a razmatra se proširenje predočene liste u svetlu novih dostupnih podataka (108, 109).

Kao rezultat ekstenzivnog istraživanja, pokazano je da su parodontalna oboljenja inicirana plakom, ali da je ozbiljnost i progresija istih determinisana odgovorom domaćina na bakterijski biofilm (81). Osobe sa uznapređovalom akumulacijom plaka i zubnog kamenca će razviti gingivitis, ali ne nužno i parodontopatiju. S druge strane, određene osobe, uprkos adekvatnom održavanju oralne higijene, podložne su agresivnim formama parodontopatije udruženim sa dubokim parodontalnim džepovima, mobilnošću i ranim gubitkom zuba. Jasno je da je odgovor parodontalnog tkiva na plak različit u ova dva scenarija. Oboljenja parodoncijuma nemaju karakteristike klasične nego oportunističke infekcije (110). Pokazatelji su naveli istraživače da shvate da odgovor domaćina na bakterijski izazov tj. subgingivalni plak determiniše ozbiljnost oboljenja. Iako su bakterije plaka sposobne da prouzrokuju direktno oštećenje parodontalnog tkiva, imuno-inflamatorna reakcija na bakterije plaka produkuje destruktivne enzime i citokine koji uzrokuju destrukciju parodoncijuma (111). Odgovor domaćina je u osnovi protektivan, ali može rezultovati i oštećenjem tkiva, uključujući rupturu konektivnih vlakana u periodontalnom ligamentu i resorpciju alveolarne kosti. Odgovor domaćina je modifikovan genetskim i sistemskim faktorima kao i faktorima sredine (112). Bakterije i njihovi metabolički produkti stimulišu pripojni epitel na proliferaciju i produkciju tkivno-destruktivnih proteinaza. Infekcija takođe povećava permeabilnost pripojnog epitela omogućavajući mikrobima i njihovim produktima pristup subepitelnom pripojnom tkivu. Čelije epitelnog i pripojnog tkiva su stimulisane da stvaraju inflamatorne medijatore što rezultira u inflamatornom odgovoru tkiva (113). Mikrobni produkti takođe provociraju migraciju pro-inflamatornih ćelija iz cirkulacije u gingivalni sulkus. Neutrofili, ili polimorfonuklearni leukociti (PMNL), su predominantni u početnim fazama gingivalne inflamacije. Imunološki odgovor otpočinje u periodontalnom tkivu i pro-inflamatorni citokini, kao što su interleukin 1B (IL-1B), faktor nekroze tumora 1 (TNF-1), i matriks-metaloproteinaze (MMP), luče se od strane inflamatornih ćelija u zapaljenjem zahvaćenom području. Funkcija PMNL je fagocitoza i destrukcija bakterija (114).

Najpre su evidentni inicijalni stadijumi gingivitisa. Ovaj odgovor je u osnovi zaštićen i kontroliše bakterijsku infekciju. Kod osoba koje nisu podložne parodontopatiji, primarni mehanizmi odbrane kontrolišu infekciju te hronična inflamacija (npr. hronični gingivitis) može potrajati. Kod osoba podložnih parodontopatiji, pomenuti inflamatorni procesi će se naposljetku proširiti apikalno i lateralno i obuhvatiti dublja pripojna tkiva i alveolarnu kost, privlačeći i monocite i limfocite na mesto infekcije u kasnijim stadijumima. Monociti i makrofagi su aktivirani kroz bakterijski endotoksin što vodi ka produkciji visokih nivoa prostaglandina (npr. PGE₂), IL-1, IL-1B, IL-6, TNF- α i MMP u ćelijama domaćina. MMP oštećuju kolagena vlakna i time narušavaju normalnu anatomiju gingivalnog tkiva, što rezultira u destruktiji parodontalnog aparata (112). Ukoliko se proces nastavi bez uvođenja terapije, inflamacija nastavlja da se širi apikalno, a osteoklasti, aktivirani dejstvom visokih nivoa PG, IL i TNF- α u tkivu, stimulirani su da resorbju alveolarnu kost. Povišeni nivoi proinflamatornih medijatora i MMP su izbalansirani protektivnim odgovorom domaćina sa porastom anti-inflamatornih medijatora kao što su citokini IL-4 i IL-10 i drugi medijatori. Pod normalnim uslovima anti-inflamatorni medijatori su u balansu sa upalnim medijatorima i destruktija je kontrolisana. U slučaju disbalansa, sa povišenim nivoima protektivnih anti-inflamatornih medijatora, doći će do gubitka gingivalnog pripoja i alveolarne kosti (112, 113). Plak i bakterije izazivaju inflamatornu reakciju domaćina što rezultira stvaranjem proinflamatornih medijatora i enzima u visokoj količini, i vodi daljem razaranju parodontalnog tkiva. Ukoliko se ovakva inflamacija nastavi i proširi apikalno, resorpcija kosti napreduje i destruktija parodontalnog tkiva je u progresiji, što vodi ka sve dubljim parodontalnim džepovima udruženim sa gubitkom gingivalnog pripoja i koštanom resorpcijom koji se mogu primetiti kao klinički i radiografski znaci parodontopatije. Kod osoba sa parodontopatijom ovi inflamatorni medijatori (prostanoidi i citokini) i lokalne oralne bakterije će naposljetku ući u cirkulaciju. Ovo će stimulisati jetru da produkuje akutne-fazne proteine (C-reaktivni protein, fibrinogen, haptoglobin) koji su

“biomarkeri” sistemskog inflamatornog odgovora. Svakim danom raste broj dostupnih podataka koji podržavaju teoriju da će ovaj sistemski inflamatorni odgovor vođen hroničnom infekcijom i inflamacijom udruženom sa parodontopatijom, naposljetku povećati rizik pojedinca za razvoj izvesnog broja sistemskih oboljenja kao što su kardiovaskularna oboljenja, prevremeni porođaji, i komplikacije dijabetes melitusa (81).

1.5 Koštana gustina i oralno zdravlje

Postoji značajna povezanost gustine kosti mandibule i perifernog skeleta (115, 116). Takođe, niska gustina kosti mandibule i perifernog skeleta dovodi se u vezu sa oštećenjem parodontcijuma i posledičnim gubitkom zuba (117–119). Pokazano je da osteoporoza može dovesti do povećanja inflamatornih citokina, kao što je IL-6, što rezultuje napredovanjem koštane destrukcije i daljim razvojem parodontopatije. Time je promenjen stav da su oboljenja parodontcijuma uzrokovana isključivo lokalnim faktorima (118, 120–122).

Dok sa jedne strane postoje studije koje povezuju osteoporozu, parodontopatiju i gubitak zuba (118, 120–122), druga istraživanja nisu uspela da potvrde ovu korelaciju (119). Verovatno je da su razlike u godinama starosti i veličini populacije obuhvaćene istraživanjima, određivanim parodontalnim indeksima i načinima merenja gustine skeleta doprinele ovim neslaganjima.

U ranijim istraživanjima ukazano je na mogućnost upotrebe ortopantomografskih snimaka za detekciju osoba sa niskom koštanom gustinom i onih koji su pod visokim rizikom za nastanak osteoporotskih fraktura. Obično se koristi određivanje mandibularnih ortopantomografskih indeksa, kao što su mandibularni kortikalni indeks (MCI) i mentalni indeks (MI), sa ciljem prepoznavanja ranog stadijuma osteoporoze, te upućivanja pacijenata na dalju dijagnostiku (115, 123–125). Prema Klemetiju i saradnicima (97), MCI opisuje morfologiju inferiornog korteksa mandibule distalno od mentalnog foramena bilateralno (125),

dok se MI koristi za merenje debljine mandibularnog korteksa na ortopantomografskom snimku ispod mentalnog foramena (126).

Validnost primene dentalnih ortopantomografskih indeksa za procenu koštane gustine skeleta nije jasno određena te su potrebna dalja istraživanja (115, 123, 127–129).

2. Ciljevi i hipoteze

2.1 Cilj istraživanja

1. Utvrditi da li kod pacijentkinja sa osteoporozom postoji veza između mineralne koštane gustine skeleta i stanja oralnog zdravlja i parodontološkog statusa.
2. Utvrditi da li je mentalni indeks validan parametar za procenu mineralne koštane gustine skeleta kod pacijentkinja sa osteoporozom.
3. Utvrditi da li je mandibularni kortikalni indeks validan parametar za procenu mineralne koštane gustine skeleta kod pacijentkinja sa osteoporozom.

2.2 Radne hipoteze

Istraživanje se zasniva na tri hipoteze:

1. Postoji značajna povezanost pogoršanja oralnog zdravlja i nastanka parodontopatije, i smanjenih vrednosti mineralne koštane gustine skeleta kod pacijentkinja sa osteoporozom.
2. Postoji značajna povezanost smanjene vrednosti mentalnog indeksa (<3 mm) i smanjenih vrednosti mineralne koštane gustine skeleta kod pacijentkinja sa osteoporozom.
3. Postoji značajna povezanost ozbiljne erozije korteksa mandibule distalno od mentalnog foramena (MCI – grupa 2 po Klemetiju i saradnicima) i smanjenih vrednosti mineralne koštane gustine skeleta kod pacijentkinja sa osteoporozom.

3. Metode

3.1 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Prezentovana opservaciona klinička studija sprovedena je u Klinici za stomatologiju Vojvodine. Sve pacijentkinje uključene u studiju bile su informisane o istraživanju i od njih je bio zatražen dobrovoljni pristanak za učešće. Studija je obuhvatila 120 osoba ženskog pola u postmenopauzalnom periodu starosne dobi od 50 do 70 godina. Pacijentkinje su u Kliniku za stomatologiju bile upućene sa Klinike za endoklinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Vojvodine, nakon prethodno izvršenog DXA pregleda na tri lokacije (vrat femura, L1-L4, kuk total).

U zavisnosti od DXA nalaza, pacijentkinje su bile svrstane u jednu od tri ispitivane grupe:

- 1) Prva ispitivana grupa (I) obuhvatila je 45 pacijentkinja kojima je DXA nalazom dijagnostikovana osteoporoza ($T\text{-skor} \leq -2,5 \text{ SD}$) i koje nikada nisu uzimale bisfosfonatnu terapiju ili primaju bisfosfonatnu terapiju kraće od šest meseci.
- 2) Drugu ispitivanu grupu (Ib) sačinjavalo je 45 pacijentkinja kojima je DXA nalazom dijagnostikovana osteoporoza ($T\text{-skor} \leq -2,5 \text{ SD}$) i primaju bisfosfonatnu terapiju duže od šest meseci.
- 3) Kontrolnu grupu (K) sačinjava 30 pacijentkinja kojima je DXA nalazom utvrđeno da ne boluju od osteoporoze ($T\text{-skor} > -2,5 \text{ SD}$).

Iz studije su bile isključene pacijentkinje koje: uzimaju lekove koji mogu uticati na koštani metabolizam (kortikosteroidi, citostatici, antiepileptici, estrogeni i denosumab), izuzev bisfosfonata; boluju od koštanih metaboličkih poremećaja (osteomalacija, hiperparatiroidizam), mijeloma i metastatskih oboljenja kostiju, dijabetesa melitusa tip 1, ili bubrežne insuficijencije; imaju veće lezije viličnih kostiju ili osteoporotske frakture; prijavljuju

podatke o izvršenoj parcijalnoj ili totalnoj resekciji želuca; imaju druga oboljenja i stanja koja dovode do sindroma loše apsorpcije (hronične inflamatorne bolesti creva - glutenska enteropatija, Kron-ova bolest); i imaju manje od 4 zuba.

3.2 Ispitivanje statusa oralnog zdravlja i procena mandibularnih kortikalnih indeksa

U poseban protokol istraživanja za svaku ispitanicu (Anex III) beleženi su podaci o godinama starosti; kada je nastupila menopauza; da li u porodici ima obolelih od osteoporoze; da li je u porodici bilo osteoporotskih fraktura; da li je ranije doživljena fraktura na malu traumu; podaci o ranijim oralno hirurškim intervencijama; da li je pušač, ukoliko jeste, koliko cigareta dnevno koristi, i koliko godina je pušač; da li konzumira alkohol, koliko često i u kojoj količini; da li se bavi fizičkom aktivnošću. Ispitanicama je bila izmerena težina (kg) i visina (m) i na osnovu toga izračunat indeks telesne mase (Body Mass Index – BMI) u kg/m^2 .

Uz pomoć stomatološkog ogledala i sonde svim pacijentkinjama je bio utvrđen broj karioznih zuba, zuba saniranih ispunima i ekstrahovanih zuba, na osnovu čega je izračunat KEP indeks (zbir broja karioznih, ekstrahovanih i plombiranih zuba). Takođe, pacijentkinjama je bila izvršena procena parodontološkog zdravlja putem Plak indeksa (*Silness-Loe*), Gingivalnog indeksa (*Loe-Silness*), Indeksa krvarenja (*Muhlemann*) i merenja dubine parodontalnih džepova.

Nivo oralne higijene bio je određen Plak indeksom (*Silness-Loe*) (130). Kriterijumi za bodovanje bili su sledeći:

- 0 - dentalni plak ne postoji i ne može se otkriti inspekcijom ni sondiranjem;
- 1 - dentalni plak se ne uočava inspekcijom, ali se otkriva sondiranjem;
- 2 - prisutna umerena količina dentalnog plaka koja se uočava golim okom;
- 3 - prisutne obilne naslage dentalnog plaka koje se lako uočavaju inspekcijom;

Stanje gingive svim pacijentima bilo je određeno Gingivalnim indeksom (*Loe-Silness*)

(130). Kriterijumi za bodovanje su sledeći:

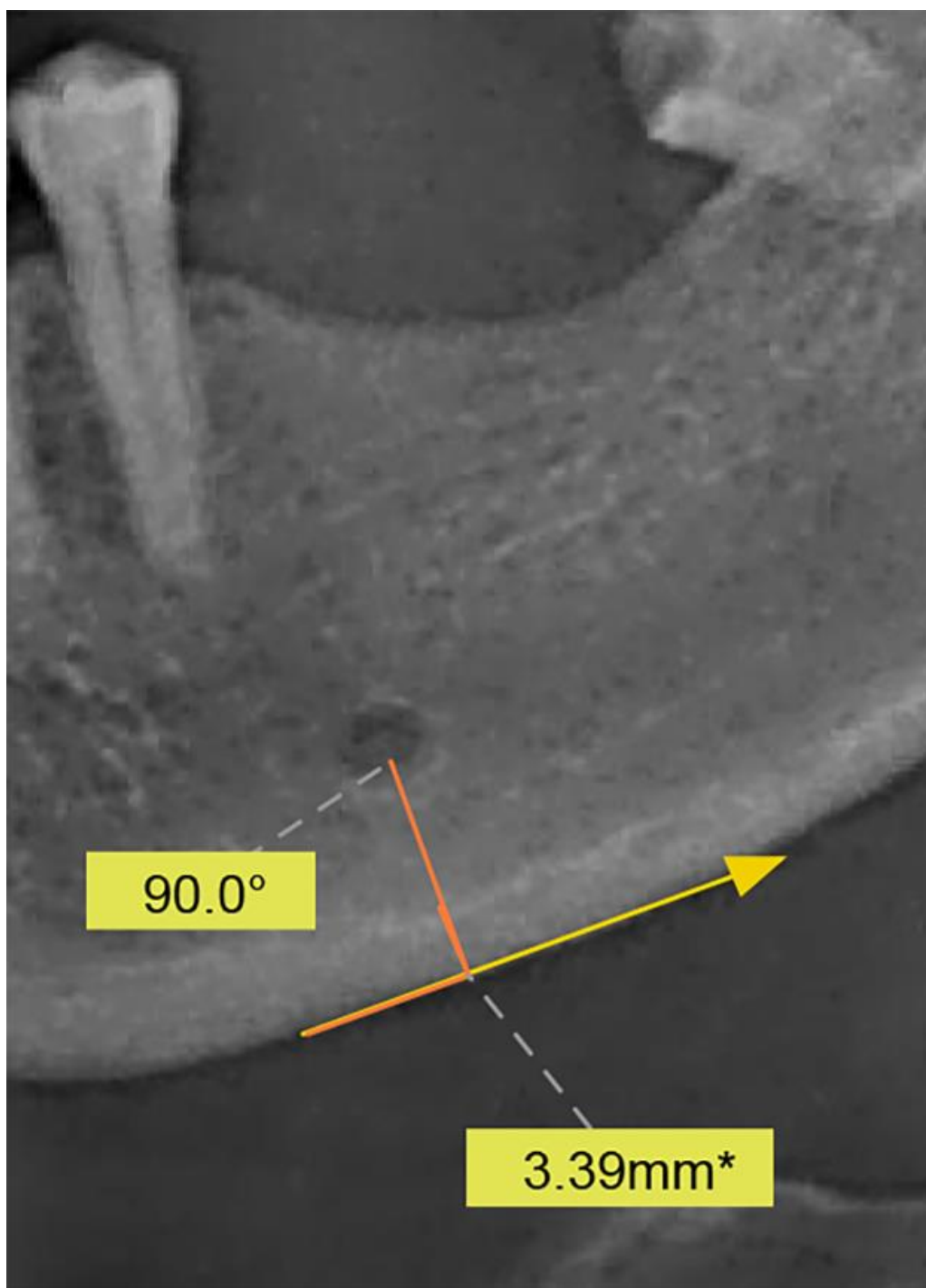
- 0 - odsustvo inflamacije;
- 1 - blaga inflamacija, minimalna promena boje gingive i neznatan otok;
- 2 - umerena inflamacija, gingiva je crvena i edematozna;
- 3 - jaka inflamacija, edem i hiperemija jako izraženi;

Stepen krvarenja gingive kod svih pacijenata bio je određen Indeksom krvarenja (*Muhlemann*) (131). Kriterijumi za bodovanje su sledeći:

- 0 - nema krvarenja nakon sondiranja
- 1 - nakon sondiranja prisutno je tačkasto krvarenje
- 2 - nakon sondiranja prisutno je linijsko krvarenje
- 3 - gingivalni sulkus je ispunjen krvlju neposredno nakon sondiranja
- 4 - krv se preliva van gingivalnog sulkusa

Nivo pripojnog epitela (NPE) i dubina parodontalnih džepova bili su izmereni pomoću graduisane parodontalne sonde po *Williamsu*, (Hu-Friedy, Chikago, USA), i izraženi u milimetrima. Dubina parodontalnog džepa je rastojanje od ivice gingive do dna parodontalnog džepa, dok je nivo pripojnog epitela rastojanje od gleđno cementne granice do dna parodontalnog džepa. Parodontopatija je dijagnostikovana ukoliko su zabeležena dva ili više $NPE \geq 3$ mm i parodontalna džepa ≥ 4 mm aproksimalno (ne na istom zubu), ili ukoliko je zabeležen makar jedan parodontalni džep dubine ≥ 5 mm (132, 133).

Svim ispitanicama bio je izrađen digitalni ortopantomografski snimak (Sirona Orthophos XG5, Sirona Dental Systems GmbH, Bensheim, Germany). Na ortopantomografskim snimcima ocenjivao se i merio oblik i debljina korteksa mandibule.



Slika 1. Debljina mandibularnog korteksa ispod mentalnog foramena - mentalni indeks (MI)

Merenje debljine mandibularnog korteksa-mentalni indeks (MI) sprovedeno je pomoću softvera *Kodak Dental Imaging Software* verzija 6.12.10.0-B za *Windows* operativni sistem (*Carestream Health, Inc*, 2009) bilateralno na ortopantomografskim snimcima u predelu mentalnog foramena tako što je povučena tangenta paralelna sa uzdužnom osom mandibule

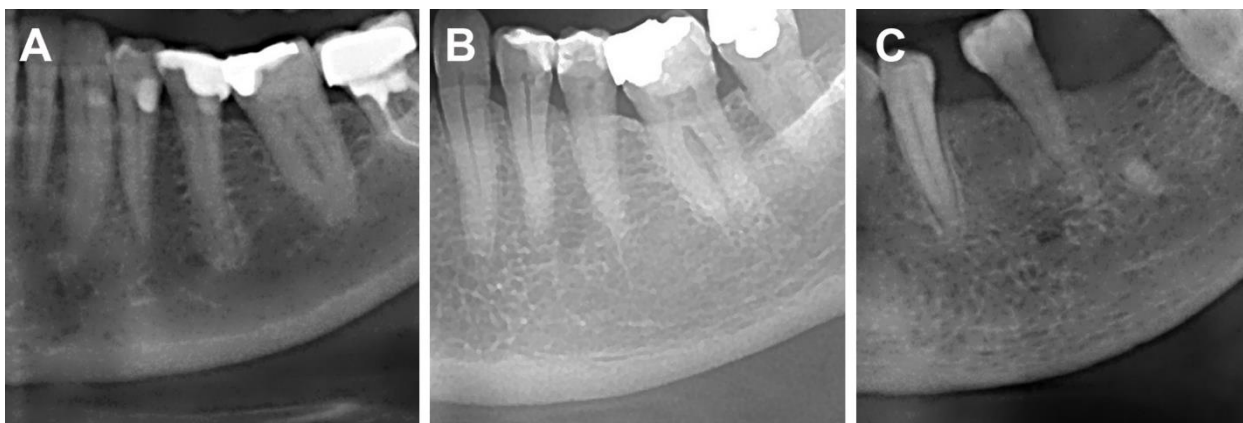
koja dodiruje donju ivicu mandibule, i linija koja je pod pravim uglom na ovu tangentu, a koja preseca donju ivicu mentalnog foramena i duž koje se meri debljina mandibularnog korteksa (**Slika 1**). Za dalja proračunavanja korištena je srednja vrednost dobijena merenjem debljine korteksa mandibule sa leve i desne strane. Debljina mandibularnog korteksa veća od 3 mm smatra se normalnom.

Oblik mandibularnog korteksa – mandibularni kortikalni indeks (MCI) na dentalnim ortopantomografskim snimcima određivan je bilateralnim posmatranjem mandibule distalno od mentalnog foramena, prema metodi Klemetija i saradnika (125):

- 0 - normalan korteks, endostealna ivica korteksa je ravna i oštra sa obe strane;
- 1 - blago do umereno erodiran korteks, na endostealnoj margini se primećuju polumesečasti (semilunarni) defekti (lakunarna resorpcija) ili se formiraju endostealni kortikalni ostaci;
- 2 - veoma erodiran korteks, kortikalni sloj je primetno porozan, i u okviru njega se formiraju izraženi endostealni kortikalni ostaci;

Kategorije 0 i 1 okarakterisane su kao normalne grupe, a kategorija 2 kao osteopenična grupa (**Slika 2**).

Sve ortopantomografske snimke odvojeno su pregledala dva iskusna istraživača. Istraživačima nisu bili dostupni podaci o DXA rezultatima pacijentkinja čije snimke pregledaju. U slučaju neslaganja, istraživači su zajedno pregledali snimke i postigli konsenzus u pogledu procene mandibularnih panoramskih indeksa.



Slika 2. Oblik mandibularnog korteksa (MCI); a) normalan korteks, b) umereno erodiran korteks, c) značajno erodiran korteks

3.3 Statistička analiza

U okviru opisa uzorka i rezultata bili su prikazani osnovni deskriptivni pokazatelji – aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, frekvence i procenti, u skladu sa nivoom merenja varijabli (stanje oralnog zdravlja i parodontološki status, određeni pomoću Plak indeksa (*Silness-Loe*), Gingivalnog indeksa (*Loe-Silness*), Indeksa krvarenja (*Muhlemann*) i merenjem dubine parodontalnih džepova). *Kruskal–Wallis* test je korišćen kako bi se uporedile varijable u sve tri grupe istovremeno, dok je *Mann–Whitney U* test korišćen kako bi se uporedile varijable između bilo koje dve ispitivane grupe. Hi-kvadrat test je korišćen u slučaju da su obe ispitivane varijable bile kategorijskog tipa. Obrada podataka bila je sprovedena u softverskom paketu SPSS 22.0. P-vrednost $< 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

4. Rezultati

Od ukupno 156 ispitanica koje su bile anketirane za ovu studiju, 36 je isključeno na osnovu postavljenih kriterijuma za isključivanje. Krajnji uzorak bio je sastavljen od 120 osoba ženskog pola u postmenopauzalnom periodu, od kojih je 90 pacijentkinja koje boluju od osteoporoze podeljeno u dve grupe na osnovu primene bisfosfonatne terapije, a 30 ispitanica je predstavljalo kontrolnu grupu (K). Od 90 pacijentkinja koje su imale osteoporozu, 45 je koristilo oralnu BF terapiju (grupa Ib) tokom najmanje 6 meseci (40 - alendronat u dozi od 70 mg nedeljno, tri - ibandronat u dozi od 150 mg mesečno, ili kombinaciju ova dva leka sukcesivno tokom određenog vremenskog perioda – dve pacijentkinje). Sve tri grupe bile su homogene u pogledu starosti, početka menopauze, broja zuba, pušenja i fizičke aktivnosti. Karakteristike ispitanica prikazane su u **Tabeli 1**.

Tabela 2 prikazuje odnos između osteoporoze i različitih parodontalnih indeksa. Pronađene su signifikantne razlike u gingivalnom indeksu ($\chi^2(2) = 9,97$, $p = 0,007$) među tri grupe. Rezultati su pokazali da je Ib grupa imala viši gingivalni indeks u odnosu na druge dve grupe, to jeste, od grupe I ($p = 0,007$) i od grupe K ($p = 0,010$), dok razlike između grupa I i K nisu pronađene ($p = 0,442$). Što se tiče plak indeksa, nisu uočene signifikantne razlike između tri ispitivane grupe ($p = 0,060$). Međutim, kada su sve grupe upoređene međusobno, pacijenti sa osteoporozom iz grupe Ib imali su signifikantno viši plak indeks u odnosu na pacijente sa osteoporozom iz grupe I ($p = 0,026$), dok su razlike između kontrolne grupe i dve grupe sa osteoporozom bile nesignifikantne ($p = 0,106$ i $p = 0,513$) (134).

Tabela 1. Karakteristike pacijenata po grupama.

Karakteristike	Grupa I	Grupa Ib	Grupa K	p-vrednost
Godine ($\bar{X} \pm SD$)	64,40 \pm 4,08	63,09 \pm 5,25	63,33 \pm 5,19	,405
Početak menopauze (Mean \pm SD)	47,87 \pm 4,63	47,29 \pm 4,74	48,97 \pm 4,80	,321
Broj zuba ($\bar{X} \pm SD$)	15,89 \pm 6,18	17,67 \pm 6,74	18,27 \pm 7,03	,172
Pušenje				,99 (Yates χ^2)
Da	6 (13,3%)	14 (31,1%)	6 (20,0%)	
Ne	39 (86,7%)	31 (68,9%)	24 (80,0%)	
Fizička aktivnost				,518
Nije prisutna	9 (20,0%)	10 (22,2%)	6 (20,0%)	
Umerena	15 (33,3%)	14 (31,1%)	13 (43,3%)	
Aktivna	21 (46,7%)	21 (46,7%)	11 (36,7%)	
Komorbiditeti				
Hipertenzija	25	26	14	
Hipotireoidizam	7	8	9	
Dijabetes melitus tip 2	1	0	2	
Hiperlipoproteinemija	3	14	2	
Gastritis	6	3	1	

\bar{X} - aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Tabela 2. Deskriptivna statistika gingivalnog indeksa, plak indeksa, indeksa krvarenja, dubine džepova i nivoa pripojnog epitela za tri ispitane grupe.

Periodontalni indeksi	Grupa I		Grupa Ib*		Grupa K		p-vrednost
	$\bar{X} \pm SD$	Medijana	$\bar{X} \pm SD$	Medijana	$\bar{X} \pm SD$	Medijana	
Gingivalni indeks	0,14±0,16	0,10	0,37±0,68	0,17	0,27±0,50	0,07	,007
Plak indeks	0,35±0,39	0,23	0,53±0,48	0,33	0,37±0,39	0,26	,060
Indeks krvarenja	1,08±0,65	0,96	1,44±0,77	1,33	1,28±0,69	1,10	,020
Dubina džepa (mm)	2,01±0,44	1,98	2,28±0,58	2,15	2,09±0,48	1,97	,046
Nivo pripojnog epitela (mm)	1,82±1,48	1,45	2,33±1,69	1,98	1,50±1,07	1,23	,090

*Post-hoc test je pokazao da je Ib grupa imala više vrednosti ispitivanih indeksa u odnosu na ispitivanu grupu I, ili/i kontrolnu grupu
 \bar{X} - aritmetička sredina; SD – standardna devijacija;

Signifikantne razlike između tri grupe su primećene u indeksu krvarenja ($\chi^2(2) = 7,86$, $p = 0,020$), i dubini džepova ($\chi^2(2) = 6,14$, $p = 0,046$). Preciznije, rezultati su pokazali da postoje statistički značajne razlike u indeksu krvarenja između dve grupe sa osteoporozom ($p = 0,006$), gde je Ib grupa imala viši indeks. Indeks krvarenja grupe K nije se razlikovao od indeksa dve grupe sa osteoporozom ($p = 0,196$). U slučaju dubine parodontalnih džepova je takođe bilo signifikantnih razlika između dve grupe sa osteoporozom ($p = 0,017$), pošto su dublji parodontalni džepovi uočeni kod pacijenata sa osteoporozom u grupi Ib. Što se tiče NPE, nije bilo signifikantnih razlika između tri grupe ($p = 0,090$). Ali kada su grupe međusobno upoređene, signifikantne razlike su uočene između grupe Ib i K grupe ($p = 0,046$), gde je ustanovljena viša vrednost NPE u Ib grupi, dok nije bilo razlika između grupa I i K ($p = 0,344$).

Dalje, između tri grupe nije bilo signifikantnih razlika u prisustvu parodontopatije niti u KEP indeksu. Međutim, bilo je signifikantnih razlika u BMI između K grupe i objedinjene grupe pacijentkinja sa osteoporozom (*Mann–Whitney U* = 865,00, *p* = 0,003) gde se vidi da je grupa K imala viši BMI ($26,80 \pm 4,41$) u odnosu grupe sa osteoporozom ($24,25 \pm 3,30$).

Takođe su ispitane razlike u vrednostima izmerenim za panoramske indekse u tri navedene grupe. Test Kruskal–Wallis (**Tabela 3**) nije pokazao signifikantne razlike u MI između tri testirane grupe (*p* = 0,303). Dalje, senzitivnost i specifičnost MI je testirana na osnovu dva *cut-off* kriterijuma: ≤ 3 and ≤ 4 . Ovaj parametar je bio testiran u odnosu na dve grupe – kontrolnu i grupu sa osteoporozom (dve grupe sa osteoporozom su bile objedinjene u ovom slučaju). Za prvi kriterijum senzitivnost je bila 77,27% ali specifičnost je bila veoma niska, čak 25,51%. Po drugom, fleksibilnijem kriterijumu, senzitivnost je bila nešto veća (80,3%), ali je problem sa specifičnošću i dalje bio prisutan (specifičnost je bila 29,69%).

Tabela 3. Deskriptivna statistika MI-a za sve tri ispitane grupe

Grupa	N	$\bar{X} \pm SD$	Medijana	p-vrednost
I	45	$3,91 \pm 0,88$	3,90	,303
Ib	45	$3,85 \pm 1,18$	4,02	
K	30	$4,26 \pm 1,05$	4,25	

\bar{X} - aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Takođe, Hi-kvadrat test nije pokazao signifikantne razlike između tri grupe u MCI ($\chi^2(4) = 8,81$, *p* = 0,066). Više pacijenata kod kojih je utvrđena C3 kategorija za MCI je bilo u grupama sa osteoporozom (24 iz Ib grupe i 26 iz I grupe) nego u grupi K (9), međutim razlika nije bila signifikantna (**Tabela 4**). Kada su MCI C2 i C3 grupe objedinjene i korišćene kao

referentna kategorija, senzitivnost je pokazala vrednost od 76,77% a specifičnost je bila veoma niska (33,33%). Kada su MCI grupe C1 i C2 korišćene kao referentna kategorija, senzitivnost je bila nešto viša (84,75 %), ali je specifičnost ostala niska, 34,42% (134).

Tabela 4. Frekvencije i procenti različitih grupa MCI-a za tri ispitane grupe

Grupe	MCI n (%)			Ukupno	p vrednost
	C1	C2	C3		
I	4 (8,9%)	15 (33,3%)	26 (57,8%)	45 (100,0%)	,066
Ib	10 (22,2%)	11 (24,4%)	24 (53,3%)	45 (100,0%)	
K	7 (23,3%)	14 (46,7%)	9 (30,0%)	30 (100,0%)	
Ukupno	21 (17,5%)	40 (33,3%)	59 (49,2%)	120 (100,0%)	

SD – standardna devijacija

5. Diskusija

Prezentovana doktorska disertacija imala je za cilj da utvrdi da li kod pacijentkinja sa osteoporozom postoji veza između mineralne koštane gustine skeleta i stanja oralnog zdravlja i parodontolškog statusa, kao i da li su mentalni indeks i mandibularni koštani indeks validni parametri za procenu mineralne koštane gustine skeleta kod pacijentkinja sa osteoporozom. S obzirom da su pronađene razlike između ispitivanih grupa u nekim od parametara oralnog zdravlja, prva radna hipoteza može biti parcijalno prihvaćena. Međutim, s obzirom da nije pronađena značajna povezanost smanjene vrednosti MI i erozije korteksa mandibule sa vrednosti mineralne koštane gustine kod pacijentkinja sa osteoporozom, druga i treća radna hipoteza moraju biti odbijene.

Iako je objavljeno više studija koje su se bavile ispitivanjem veze između oralnog zdravlja i osteoporoze, kao i validnosti panoramskih indeksa (115, 116, 118–124, 127, 128, 135–140), zaključci istih nisu konzistentni. Stoga smo kroz prezentovano istraživanje koje je uključilo 120 post-menopauzalnih osoba ženskog pola, podeljenih u tri grupe (I grupa-pacijentkinje sa osteoporozom koje ne uzimaju bisfosfonatnu terapiju ($n = 45$), Ib grupa-pacijentkinje sa osteoporozom koje su na terapiji oralnim bisfosfonatima ($n = 45$) i K grupa-kontrolna grupa ispitanica koje ne boluju od osteoporoze ($n = 30$)) želeli da doprinesemo sa novim saznanjima na ovu temu.

Brojne studije su pokazale kontradiktorne rezultate o korelaciji parodontalnog zdravlja i niskog BMD (118–122, 136, 138–140). Razlog ovakvog ishoda može se pripisati neusaglašenosti metoda koje su korišćene i definiciji parodontopatije. U studiji koju su sproveli Passos i saradnici (139), a koja je istraživala povezanost niskog BMD i parodontopatije, pokazano je da procena prisustva parodontopatije može značajno varirati, čak od 24,5 do 98,6%, u zavisnosti od toga koji se dijagnostički kriterijumi koriste. Ovo je naravno uticalo na verodostojnost statističke korelacije između BMD i parodontopatije za grupe ispitanice u toj

studiji (139). Indeksi za procenu parodontološkog zdravlja, kriterijumi za dijagnostikovanje parodontopatije, kao i kriterijumi za isključenje iz studije korišćeni u prezentovanoj disertaciji izabrani su iz razloga što su prethodno u naučnoj literaturi bili prihvaćeni kao najvalidniji, te su bili korišćeni u ranijim studijama (140, 141).

Nekoliko istraživanja pokazalo je da su osobe koje boluju od osteoporoze podložnije oboljevanju od parodontopatije nego osobe sa normalnim BMD vrednostima (118, 138, 140). U našem istraživanju nije ustanovljena signifikantna razlika u pojavi parodontopatije između tri ispitivane grupe, što je u saglasnosti sa rezultatima studije *Moenthagavija* i saradnika (119). Međutim, pomenuta studija nije pokazala signifikantne razlike u vrednostima bilo kojih ispitivanih parodontalnih indeksa i parametara među ispitanicima sa normalnom i sniženom gustinom kosti, dok je naše istraživanje pokazalo da su ispitanice koje su bile na BF terapiji imale viši gingivalni indeks i nivo pripojnog epitela od I i K grupe, i veću dubinu parodontalnih džepova od I grupe. Ovo je delimično u saglasnosti sa skorašnjim istraživanjem koje su sproveli *Gil-Montoya* i sar. (142), koji su prikazali da je nivo pripojnog epitela (konkretno broj lokacija na kojima je vrednost ovog parametra ≥ 4 odnosno ≥ 6 mm) značajno viši kod ispitanika starijih od 58 godina sa nižim vrednostima BMD (osteopenija i osteoporoza). Dalje, slično kao i u našem istraživanju, u studiji *Pepelassija* i sar. (120) pronađene su statistički značajne razlike u gingivlnom indeksu, indeksu krvarenja i NPE između pacijenata sa niskim BMD i normalnim BMD vrednostima. Razlika u poređenju sa našom studijom je u tome što je u našem istraživanju pronađena razlika samo između dve osteoporotske grupe (I i Ib – gingivalni indeks i indeks krvarenja), ili Ib i K grupe (gingivalni indeks i NPE), a ne između svih ispitivanih grupa. Takođe, *Vishwanath* i sar. (122) pokazali su da plak indeks i indeks krvarenja imaju slabu, ali signifikantnu negativnu korelaciju sa T-skorom kod osoba ženskog pola u postmenopauzalnom periodu. Teško je u potpunosti uporediti ova istraživanja zbog razlika u kriterijumima prilikom grupisanja. Na primer, u istraživanjima *Moenthagavija* i sar, kao i *Gil-*

Montoye i sar. (119, 142) ispitivane su normalna, osteopenična i osteoporotična grupa, dok su u našem istraživanju pacijenti sa normalnim vrednostima BMD i oni sa osteopenijom svrstani u kontrolnu grupu. Takođe su dve ispitane grupe sa osteoporozom klasifikovane na osnovu BF terapije, što je retko prethodno rađeno u studijama na ovu temu.

U našem istraživanju je indeks krvarenja imao višu vrednost u grupi Ib u poređenju sa grupom I, što upućuje na to da bi BF terapija mogla negativno uticati na parodontalno zdravlje osoba ženskog pola u post-menopauzi, a koje boluju od osteoporoze, s obzirom da nisu uočene razlike u parodontalnim parametrima između kontrolne grupe i grupe ispitanica sa osteoporozom. Razlog bi mogle biti već opisane tegobe gornjeg digestivnog trakta, koje su čest neželjeni efekat BF terapije (143). Opisani su i slučajevi palatinalnih ulkusa kod pacijenata koji su duže vremena bili na terapiji alendronatom (143). Nakon ukidanja terapije ulkusi su se postepeno zalečili. Dodatno je potrebno ispitati efekat iritacije jer su pacijenti prijavili da su lek držali neko vreme u usnoj duplji, umesto da su ga odmah nakon uzimanja popili sa velikom čašom vode, kako je i preporučeno. Stoga bi ovaj mehanizam mogao imati lokalni karakter. Takođe, toksičnost bi mogla biti jedan od uzroka neželjenog dejstva BF na oralnu sluzokožu. Postoji hipoteza da akumulirani BF u kostima mogu imati toksični efekat na epitelijum (144, 145). Nakon ozbiljnih oštećenja epitelijuma, kost je izložena svim faktorima usne duplje (146). Nasuprot tome, pokazano je da alternacijom RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) i osteoprotegerina u fibroblastima gingivalnog tkiva, primena BF pozitivno utiče na inhibisanje osteonekroze (147). Prospektivne kliničke studije (148, 149), kao i studije na životinjama (150) prikazale su da bi adjuvantna BF terapija mogla imati pozitivne efekte na oralno zdravlje (151), što je u suprotnosti sa nalazima naše studije. Međutim, studije koje su pronašle pozitivne efekte BF terapije na parodontalno zdravlje nisu ispitivale dugotrajnu primenu bisfosfonata (najduže godinu dana) ili su ispitivale lokalnu primenu bisfosfonata (152–155). U ovim istraživanjima BF nisu bili primenjivani za lečenje osteoporoze, već su bili

prepisani kao adjuvantna terapija za parodontopatiju. Neophodno je uzeti u obzir nekoliko važnih faktora vezanih za efekte i rizike produžene administracije BF, usled kojih bi moglo doći do negativnih posledica po oralno zdravlje nakon višegodišnje upotrebe ovih lekova. Naime, iako BF imaju pozitivno dejstvo na koštani metaboloizam usled sprečavanja aktivnosti osteoklasta, što bi moglo objasniti i pozitivne efekte primećene na alveolarnim kostima, nakon produžene upotrebe ovih lekova, moglo bi doći do određenih neželjenih efekata, pogotovo u usnoj duplji. Paradoksalno, iako sprečavanje funkcije osteoklasta potpomaže očuvanje kosti kod pacijenata sa osteoporozom, sami osteoklasti su veoma važna karika u remodelaciji kosti, te njihova aktivnost promoviše lučenje faktora rasta i citokina (76). Primećene su nepravilnosti u remodelovanju frakturisanih kostiju uz formiranje debljih koštanih kalusa kod pacova na terapiji BF (156). Takođe, pokazano je da BF inhibicijom trombocitnog faktora rasta (*platelet-derived growth factor BB – PDGF-BB*), istovremeno inhibišu i angiogenezu, što bi mogla biti važna karika u formiranju osteonekrotičnih lezija viličnih kostiju (157). Koštane rane u oralnoj sredini, iako bogatoj mikroorganizmima, generalno zaceljuju lako i brzo usled dobre prokrvljenosti (76). Međutim, ukoliko je angiogeneza kompromitovana, otežano je i zarastanje. Verovatno je da se MRONJ javlja na viličnim kostima a ne na drugim koštanim lokalitetima upravo usled specifičnosti oralne sredine, u kojoj je sama lezija izložena konstantno bakterijama. Pacijenti kod kojih je utvrđen MRONJ veoma često imaju i oralne infekcije (80, 158), a u samim koštanim lezijama kod pacijenata sa MRONJ pronađene su mnogobrojne bakterijske kulture (*Streptococcus species (spp.)*, *Actinomyces spp*, *Prevotella sp.*, *Veillonella spp*, i *Parvimonas micra*) (159). Takođe, incidencija MRONJ, iako veoma niska kod pacijenata koji primaju oralnu BF terapiju, duplo se uvećava nakon 4 godine od početka terapije (75, 160). U našoj studiji, samo je jedna od pacijentkinja primala terapiju kraće od godinu dana, dok je preko 70% uključenih ispitanica primalo BF 2 godine ili duže, a 30 % ispitanica 4 godine ili duže. Iz svega prethodno navedenog jasno je da bi oboljenja parodontijuma i MRONJ mogli

imati neke zajedničke etiopatogenske faktore. Ipak, u našoj studiji uticaj lokalnih faktora, kao što je uticaj loše oralne higijene na parodontalno zdravlje, ne može biti zanemaren, imajući u vidu da su pacijenti u Ib grupi imali viši gingivalni, plak i indeks krvarenja. Takođe, naše istraživanje je studija preseka, te može da izvrši prikaz situacije u jednom momentu, ali ne može sa sigurnošću da utvrdi uzročno-posledične veze. Sve ovo pokazuje da je potrebno i ubuduće sprovoditi istraživanja na ovu temu, naročito prospektivne kliničke studije sa dužim periodom praćenja.

Naša studija nije pokazala signifikantnu vezu između niske BMD i MI vrednosti, bez obzira na dva *cut-off* kriterijuma: ≤ 3 and ≤ 4 mm, što je u saglasnosti sa rezultatima studije Marandija i sar. (137). U pomenutoj studiji je zabeleženo 77,27 i 80,36% za senzitivnost, ali je specifičnost bila veoma niska, čak 25,51% i 29,69% za oba *cut-off* kriterijuma. Za razliku od toga, neki autori prikazuju signifikantnu vezu između MI i niskog BMD (115, 123, 127). Međutim, u nekoliko istraživanja (128, 129) pokazano je da su senzitivnost, ili oba, i senzitivnost i specifičnost ovog indeksa veoma niski. Stoga se može zaključiti da MI nije precizan marker za ispitivanje pacijenata sa niskim BMD. Ove diskrepancije u MI vrednostima mogle bi biti uzrokovane činjenicom da je često teško utvrditi tačnu poziciju mentalnog foramena na ortopantomografskim snimcima, pogotovo kod pacijenata preko 50 godina starosti (161). Takođe, prikazane nepravilnosti mogle bi biti uzrokovane magnifikacijom koja je neizbežna kod ortopantomografskih snimaka, artefaktima ili lošim kvalitetom snimka, umanjujući stoga preciznost izmerenih vrednosti. Predočeni nedostaci panoramskih snimaka prenebegnuti su na snimcima dobijenim pomoću kompjuterske tomografije (*Cone-Beam Computed Tomography* – CBCT), koja omogućava veoma preciznu trodimenzionalnu procenu snimljenih struktura (162, 163). Koh i saradnici (164) su po prvi put pre 10 godina upotrebili isključivo CBCT za ispitivanje povezanosti gustine kosti i tomografskih indeksa kod ispitanica u postmenopauzalnom periodu, i prikazali su, na relativno malom uzorku (21 pacijentkinja koja

boluje od osteoporoze i 21 zdrava ispitanica), statistički značajne razlike u CMI između ispitivanih grupa, dok su u slučaju MI razlike izostale. Debljina mandibularnog korteksa na različitim udaljenostima od mentalnog foramena takođe je ispitana na CBCT snimcima zdravih ispitanica i ispitanica obolelih od osteoporoze u postmenopauzalnom periodu (162). Prikazane su značajne razlike u debljini mandibularnog korteksa između ispitanica sa normalnom koštanom gustinom i onih sa osteoporozom i/ili osteopenijom (10 i 25 mm posteriorno od mentalnog foramena, tim redom). Autori su u ovoj studiji odredili pojedinačne *cut-off* vrednosti MI indeksa koje su predstavljale granicu između osoba sa normalnom i sniženom gustinom kosti (osteopenija ili osteoporoza) pomoću *Youden* indeksa, kojim je proračunata vrednost debljine korteksa mandibule pri kojoj je za MI postignut najoptimalniji odnos specifičnosti i senzitivnosti. Dobijene *cut-off* vrednosti varirale su između 1,73 i 3,37 mm, što je još jedan pokazatelj o nehomogenosti i nepreciznosti MI.

Nakon što je MCI indeks kreiran (125), u nekoliko studija je bio predložen kao validan marker za ispitivanje pacijenata sa niskim BMD (115, 123). U nekim istraživanjima pacijenti su bili klasifikovani kao zdravi ukoliko su njihovi MCI rezultati ocenjeni kao C1 i C2 (165). Nasuprot tome, u drugim istraživanjima su pacijenti klasifikovani kao C2 i C3 svrstavani u grupu sa niskim BMD (115, 137). U našem istraživanju su oba navedena slučaja ispitana. Senzitivnost je bila 84,75 i 76,77 %, dok je specifičnost bila veoma niska, 34,42 i 33,33 % u oba ispitana slučaja. Bez obzira na dve ispitane mogućnosti, razlike u vrednostima MCI su zanemarljive između tri ispitane grupe. Valerio i sar. (115) ustanovili su sličnu senzitivnost (82%), ali višu vrednost specifičnosti za ovaj indeks (60%). Problem reproducibilnosti ovog indeksa može da se javi zbog razlike u interpretaciji nalaza (166), iako to nije predstavljalo problem u našoj studiji jer je slaganje između dva istraživača bilo veoma visoko. Ovu pojavu treba posmatrati kao limitirajući faktor ovog indeksa i kao moguć razlog neslaganja različitih studija. Kato i saradnici (163) uporedili su validnost MCI izmerenu na panoramskom snimku i

na tri različite debljine preseka na CBCT (5, 15 ili 25 mm), i pronašli su sličnost između ispitivanih grupa, osim za MCI izmeren na CBCT snimku debljine slajsa 25 mm, koji je pokazao najvišu prediktivnu vrednost (oko 77%) i specifičnost (~60%) za procenu gustine kosti. Prosečna specifičnost i senzitivnost MCI u ovoj studiji bila je približno 50%, dok je u našem istraživanju prikazana viša senzitivnost i niža specifičnost za ovaj indeks. Jasno je iz svega prethodno navedenog da CBCT snimci pružaju veću preciznost i više mogućnosti za merenje mandibularnih indeksa u odnosu na panoramske snimke. Međutim, iako se poslednjih godina CBCT snimci više koriste u kliničkoj stomatološkoj praksi, ipak njihova upotreba nije toliko rasprostranjena kao upotreba panoramskih snimaka, podrazumevaju višu dozu zračenja (167, 168), a sama tehnologija je relativno skupa te nije svima podjednako dostupna. Štaviše, pokazano je i da su panoramski snimci podjednako adekvatni kao CBCT za procenu visine alveolarnog grebena u prehirurškoj pripremi za ugradnju implanata (169).

Dve longitudinalne studije (170, 171) koje su ispitivale promene u panoramskim indeksima (tokom 15, odnosno 24 godine) pokazale su da se mandibularni korteks menja tokom starenja. Naime, MCI ima sklonost ka prelasku u višu kategoriju kod starijih pacijenata, nezavisno od pol ili od gustine kosti (170). Nedavno objavljeni sistematski pregled literature i meta-analiza (172) pokazala je da bi MCI mogao biti adekvatan pokazatelj za osteopeniju, ali, usled niže senzitivnosti, ne i osteoporoze. S druge strane, autori su ocenili MI kao neadekvatan za procenu koštane gustine, verovatno usled velike varijabilnosti u *cut-off* vrednostima između studija uključenih u meta-analizu, s obzirom da ovaj parametar nije jasno definisan. Važno je napomenuti da je pomenuta meta-analiza bazirana na radovima koji su pokazali visok rizik od pristrasnosti, kao i sa visokim indeksom međusobne heterogenosti.

Uprkos varijabilnosti koja je prisutna u istraživanjima vezanim za panoramske indekse, za kliničku stomatološku praksu i procenu značaja panoramskih indeksa veoma je važan podatak da je relativni rizik za pojavu spontanijih fraktura kod osoba ženskog pola sa C3

kategorijom MCI skoro 5 puta veći u odnosu na osobe sa manje erodiranim korteksom mandibule, nezavisno od starosti osobe (171). Stoga bi stomatolozi, koji se u svakodnevnoj kliničkoj praksi susreću sa panoramskim snimcima, trebalo da u okviru procene snimka, obrate pažnju i na izgled korteksa mandibule. Ovaj podatak možda nije apsolutno validan indikator koštanog ili parodontalnog zdravlja, ali bi mogao biti od značaja za formiranje celokupne kliničke slike. Takođe, povezanost oralnog zdravlja i sistemskih oboljenja privlači veliku pažnju naučne zajednice poslednjih godina, i dokaza o povezanosti je sve više. Stoga bi stomatolozi, koji viđaju pacijente relativno često na periodičnim kontrolama, mogli imati veoma važnu ulogu u ranom skeniranju potencijalnih sistemskih oboljenja kroz detaljnu anamnezu, kao i klinički i radiografski pregled.

Prednost predstavljene doktorske teze je svakako što je u pitanju kliničko istraživanje, i to sa veoma striktnim kriterijumima za uključivanje. Takođe, prema našim saznanjima, ne postoje druge studije koje su eksplicitno ispitalle uticaj BF terapije na oralno zdravlje osoba ženskog pola sa osteoporozom.

Ograničenje ovog istraživanja bi mogla biti činjenica da je minimalna broj zuba neophodan za uključivanje ispitanika bio četiri. Ovaj kriterijum za uključivanje je u saglasnosti sa nekoliko sličnih studija (139, 140, 173). Međutim, mali broj zuba bi mogao umanjiti realnu prevalenciju parodontopatije, s obzirom da je parodontopatija mogla biti ispitana samo na postojećim zubima, što je i potvrđeno u studiji *Passosa* i saradnika (140) u kojoj je udruženost osteoporoze/osteopenije i parodontopatije izgubila signifikantnost u grupi ispitanika koji su imali manje od četiri zuba. Takođe je uzorak pacijenata relativno mali, što bi moglo imati uticaj na statističku snagu, te i na dobijene rezultate, posebno s obzirom da je za nekoliko ispitivanih parametara u našoj studiji p-vrednost granična.

6. Zaključci

Iz prezentovane doktorske disertacije mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Bisfosfonantna terapija bi mogla da utiče negativno na parodontalno zdravlje osoba ženskog pola obolelih od osteoporoze.
- MI se nije pokazao kao precizno sredstvo za dijagnostikovanje niske koštane gustine kod osoba ženskog pola u menopauzi.
- MCI se nije pokazao kao precizno sredstvo za dijagnostikovanje niske koštane gustine kod osoba ženskog pola u menopauzi.

7. Reference

1. Bischoff L, Derk CT. Premenopausal osteoporosis. *Minerva Med.* 2008; 99(1):55–63.
2. Kanis J a, McCloskey E V, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013; 24(1):23–57.
3. Sun Y, Dobbelaer B, Nackaerts O, Loubele M, Yan B, Suetens P, et al. Development of a clinically applicable tool for bone density assessment. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* Springer Verlag; 2009; 4(2):163–8.
4. WHO. WHO (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Heal Organ Tech Rep Ser.* 1994; 843:1–129.
5. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. *Gynecol Endocrinol.* Taylor & Francis; 2010; 26(9):652–7.
6. Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ’s comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm.* J Manag Care Pharm; 2012; 18(4):s3–15.
7. Gordon CM, Zemel BS, Wren TAL, Leonard MB, Bachrach LK, Rauch F, et al. The determinants of peak bone mass. *J Pediatr.* 2017; 180:261–9.
8. Pocock N, Eisman J, Hopper J, Yeates M, Sambrook P, B, et al. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest.* 1987; 80(3):706–10.
9. Krall E, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Min Res.* 1993; 8(1):1–9.
10. Slemenda C, Chrisitian J, Williams C, Norton J, Johnson C. Genetic determinants of

- bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Min Res.* 1991; 6(6):561–7.
11. Park J, Song Y, Sung J, Lee K, Kim Y, Park Y. Genetic influence on bone mineral density in Korean twins and families: the healthy twin study. *Osteoporos Int.* 2012; 23(4):1343–9.
 12. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, Luan J, Chesi A, Ahluwalia TS, et al. Life-Course Genome-wide Association Study Meta-analysis of Total Body BMD and Assessment of Age-Specific Effects. *Am J Hum Genet.* 2018; 102(1):88–102.
 13. Stovall D. *Osteoporosis: Diagnosis and Management.* Wiley-Blackwell; 2013.
 14. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J.* 1996; 312(7041):1254–9.
 15. Selby P, Davies M, Adams J. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporos Int.* 2000; 11:153–7.
 16. Kanis J, Bianchi G, Bilezikian J. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011; 22:2789–98.
 17. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006; 17(12):1726–33.
 18. Kanis J, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000; 11(8):669–74.
 19. Melton L, Chrischilles E, Cooper C, Lane A, Riggs B. Perspective. How many women have osteoporosis? *Bone Min Res.* 1992; 7(9):1005–10.
 20. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos.*

- Springer; 2020; 15(1):1–21.
21. Williams SA, Daigle SG, Weiss R, Wang Y, Arora T, Curtis JR. Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the US Medicare Population. *Ann Pharmacother*. 2020; 106002802097051.
 22. Nilson F, Moniruzzaman S, Andersson R. A comparison of hip fracture incidence rates among elderly in Sweden by latitude and sunlight exposure. *Scand J Public Health*. 2014; 42(2):201–6.
 23. Grgic O, Chung K, Shevroja E, Trajanoska K, Uitterlinden AG, Wolvius EB, et al. Fractures in school age children in relation to sex and ethnic background: The Generation R Study. *Bone*. 2019; 121:227–31.
 24. Bergh C, Wennergren D, Möller M, Brisby H. Fracture incidence in adults in relation to age and gender: A study of 27,169 fractures in the Swedish Fracture Register in a well-defined catchment area. *PLoS One*. 2020; 15(12):e0244291.
 25. Dhanwal D, Dennison E, Harvey N, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian J Orthop*. 2011; 45(1):15.
 26. Pfeifer M, Minne H. Vitamin D and hip fracture. *Trends Endocrinol Metab*. 1999; 10(10):417–20.
 27. Tabrizi R, Moosazadeh M, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, Mohamadkhani M, Asemi Z, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2018; 43(2):125–39.
 28. Jacobsen S, Goldberg J, Miles T, Brody J, Stiers W, Rimm A. Regional variation in the incidence of hip fracture. US white women aged 65 years and older. *J Am Med Assoc*. 1990; 264(4):500/2.
 29. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis J. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS Study Group. *Osteoporos Int*.

- 1992; 2(6):298–302.
30. Lau E, Lee J, Suriwongpaisal P, Saw S, Das D, Khir A. The incidence of hip fracture in four Asian countries: the Asian Osteoporosis Study (AOS). *Osteoporos Int.* 2001; 12(3):239–43.
 31. Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, El-Hajj Fuleihan G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2017; 28(5):1531–42.
 32. Cooper C, Atkinson E, Jacobsen S, O’Fallon W, Melton L. Population- based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993; 137(9):1001–5.
 33. Jacobsen S, Sargent D, Atkinson E, WM O, Melton LI. Contribution of weather to the seasonality of distal forearm fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Osteoporos Int.* 1999; 9(3):254–9.
 34. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andía JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int.* 2005; 16(12):2013–7.
 35. Roy DK, O’Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2003; 14(1):19–26.
 36. Kanis J, D H, C C, Baim S, Bilezikian J, N B. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. 2011; 22(9):2395–411.
 37. Trajanoska K, Morris JA, Oei L, Zheng HF, Evans DM, Kiel DP, et al. Assessment of the genetic and clinical determinants of fracture risk: Genome wide association and mendelian randomisation study. *Br Med J.* 2018; 362.
 38. Russell R, Watts N, Ebetino F. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities differences and their potential influence on clinical efficac. *Osteoporos Int.* 2008; 19(6):733–59.

39. Russell R, Rogers M. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999; 25:97–106.
40. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998; 19:80–100.
41. Watts N, Diab D. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4):1555–65.
42. Rastogi A, Rattan V, Bhadada SK. Osteonecrosis of jaw associated with bisphosphonate use. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(3):450–2.
43. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practise for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2010; 16(Suppl 3):1–37.
44. Ganesan K, Bansal P, Goyal A, Roane D. Bisphosphonate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020; p. 1–7.
45. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *J Am Med Assoc*. 1998; 280(24):2077–82.
46. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 1999; 282(14):1344–52.
47. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(8):1241–9.
48. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly

- zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(18):1809–22.
49. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures us preventive services task force recommendation statement. *J Am Med Assoc*. American Medical Association; 2018; 319(24):2521–31.
 50. Nancollas G, Tang R, Phipps R. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006; 38:617–27.
 51. Rogers M, Crockett J, Coxon F. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 2011; 49:34–41.
 52. Ebetino F, Hogan A, Sun S. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone*. 2011; 49:20–33.
 53. Troehler U, Bonjour J, Fleisch H. Renal secretion of diphosphonates in rats. *Kidney Int*. 1975; 8:6.
 54. Miller P. The kidney and bisphosphonates. *Bone*. 2011; 49(1):77–81.
 55. Rodan G, Seedor J, Balena R. Preclinical pharmacology of alendronate. *Osteoporos Int*. 1993; 3:S7-12.
 56. Black D, Schwartz A, Ensrud K. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2006; 296:2917–38.
 57. Watts N, Chines A, Olszynski W. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int*. 2008; 19:365–72.
 58. Schwartz A, Bauer D, Cummings S. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. *J Bone Min Res*. 2010; 25:976–82.

59. Black D, Reid I, Boonen S. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON- Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Min Res.* 2012; 27(2):243–54.
60. Chavassieux P, Arlot M, Reda C. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest.* 1997; 100:1475–80.
61. Recker R, Weinstein R, Chesnut C. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004; 15:231–7.
62. Recker R, Delmas P, Halse J. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Min Res.* 2008; 23:6–16.
63. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone.* 2001; 29:185–91.
64. Seeman E, Delmas P, Hanley D. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Min Res.* 2010; 25:1886–94.
65. Sarkar S, Reginster J, Crans G. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Min Res.* 2004; 19:394–401.
66. Civitelli R, Armamento-Villareal R. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int.* 2009; 20:843–51.
67. Eastell R, Hannon R. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67:157–62.
68. Jain N, Weinstein R. Giant osteoclasts after long-term bisphosphonate therapy:

- diagnostic challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5(6):341–6.
69. Roelofs A, Stewart C, Sun S. Influence of bone affinity on the skeletal distribution of fluorescently labeled bisphosphonate in vivo. *J Bone Min Res*. 2012; 27(4):835–47.
 70. Turek J, Ebetino F, Lundy M. Bisphosphonate binding affinity affects drug distribution in both intracortical and trabecular bone of rabbits. *Calsif Tissue Int*. 2012; 90(3):202–10.
 71. Khosla S, Bilezikian J, Dempster D. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(7):2272–82.
 72. Khosla S, Burr D, Cauley J. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res*. 2007; 22(10):1479–91.
 73. Shane E, Burr D, Ebeling P. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res*. 2010; 25(11):2267–94.
 74. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65(3):369–76.
 75. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72(10):1938–56.
 76. Ruggiero SL, Mehrotra B. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates : A Review of 63 Cases. 2004; 527–34.
 77. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and

- risk factors. *J Clin Oncol.* American Society of Clinical Oncology; 2005; 23(34):8580–7.
78. O’Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(8):1844–53.
 79. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis.* 2018; 24(4):527–36.
 80. Saad F, Brown JE, Poznak C Van, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012; 23(5):1341–7.
 81. Genco RJ, Williams Ra. Periodontal disease and overall health: A clinician’s guide. Second. Sydney: Professional Audience Communications, Inc; 2014.
 82. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018; 45:S1–8.
 83. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018; 89:S173–82.
 84. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018; 89:S159–72.
 85. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions

- that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018; 45:S171–89.
86. Penoni DC, Fidalgo TKS, Torres SR, Varela VM, Masterson D, Leão ATT, et al. Bone density and clinical periodontal attachment in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*. 2017; 96(3):261–9.
 87. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen HC, et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol*. 2017; 9(1):1332710.
 88. Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E, Faire U De, Gustafsson A, Holmer J, et al. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report from the PAROKRANK Study. *Circulation*. 2016; 133(6):576–83.
 89. Hansen GM, Egeberg A, Holmstrup P, Hansen PR. Relation of periodontitis to risk of cardiovascular and all-cause mortality (from a Danish nationwide cohort study). *Am J Cardiol*. 2016; 118(4):489–93.
 90. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D’Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020; 47(3):268–88.
 91. Kozarov E V., Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA, Progulske-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2005.
 92. Balejo RDP, Cortelli JR, Costa FO, Cyrino RM, Aquino DR, Cogo-Müller K, et al. Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: A randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2017; 25(6):586–95.
 93. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, Alvarez Rodriguez E, Mulders TA, Born BJH

- Van Den, et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. *J Hum Hypertens*. 2016; 30(1):24–9.
94. Nicu EA, Velden U Van Der, Nieuwland R, Everts V, Loos BG. Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(1):162–70.
 95. Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: Update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011; 106(5):858–67.
 96. Nibali L, D’Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2007; 34(11):931–7.
 97. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis. Oral Complication of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42(4):849–67.
 98. Sima C, Rhourida K, Dyke TE Van, Gyurko R. Type 1 diabetes predisposes to enhanced gingival leukocyte margination and macromolecule extravasation in vivo. *J Periodontal Res*. 2010; 45(6):748–56.
 99. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019; 5(1):eaau3333.
 100. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, et al. The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of alzheimer’s disease: A systematic review. *J Clin Med*. 2020; 9(2):495.
 101. Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femminella GD, Bencivenga L, et al. Potential Bidirectional Relationship Between Periodontitis and Alzheimer’s Disease. *Front Physiol*. 2020; 11:683.

102. Dickstein JB, Moldofsky H, Hay JB. Brain-blood permeability: TNF- α promotes escape of protein tracer from CSF to blood. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 279:R148–51.
103. Lee JH, Lee JS, Park JY. Association of Lifestyle-Related Comorbidities With Periodontitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(2):e365d.
104. Huang YF, Chang CT, Liu SP, Muo CH, Tsai CH, Hong HH, et al. The impact of oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis. *Med (United States)*. 2016; 95(6).
105. Wang CW (Jeff), McCauley LK. Osteoporosis and Periodontitis. *Curr Osteoporos Rep*. 2016; 14(6):284–91.
106. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Annals of periodontology*. 2001.
107. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu W, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010; 192(19):5002–17.
108. Mira A, Simon-Soro A, Curtis MA. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol*. 2017; 44:S23–38.
109. Belstrøm D, Paster BJ, Fiehn NE, Bardow A, Holmstrup P. Salivary bacterial fingerprints of established oral disease revealed by the Human Oral Microbe Identification using Next Generation Sequencing (HOMINGS) technique. *J Oral Microbiol*. 2016; 8(1):30170.
110. Ryan ME. Nonsurgical Approaches for the Treatment of Periodontal Diseases. *Dent Clin North Am*. 2005; 49(3):611–36.
111. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*. 1997; 14(1):33–53.
112. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Dyke TE Van. Inflammatory and immune pathways

- in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014; 64(1):57–80.
113. Ryan M, Preshaw P. Host modulation. In: Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F, editors. *Carranza's Clinical Periodontology*. 10th editi. WB Saunders Company; 2006; p. 275–282.
 114. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. *Periodontol 2000*; 1997; 14:9–11.
 115. Valerio CS, Trindade a M, Mazzieiro ET, Amaral TP, Manzi FR. Use of digital panoramic radiography as an auxiliary means of low bone mineral density detection in post-menopausal women. *Dentomaxillofac Radiol*. 2013; 42:20120059.
 116. Taguchi a. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Dis*. 2010; 16(4):316–27.
 117. Guiglia R, Fede O Di, Russo L Lo, Sprini D, Rini G, Campisi G. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2013; 18(1):e93–9.
 118. Kim JW, Kong K a., Kim HY, Lee HS, Kim SJ, Lee SH, et al. The association between bone mineral density and periodontitis in Korean adults (KNHANES 2008-2010). *Oral Dis*. 2013; 20:609–15.
 119. Moeintaghavi A, Pourjavad M, Dadgar S, Tabbakh NS. Evaluation of the Association Between Periodontal Parameters , Osteoporosis and Osteopenia in Post Menopausal Women. *J Dent Teheran Univ Meical Sci*. 2013; 10(5):443–8.
 120. Pepelassi E, Nicopoulou-Karayianni K, Archontopoulou a. D, Mitsea a., Kavadella a., Tsiklakis K, et al. The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70years. *Oral Dis*. 2012; 18(4):353–9.
 121. Iwasaki M, Taylor GW, Nakamura K, Yoshihara A, Miyazaki H. Association between low bone mineral density and clinical attachment loss in Japanese postmenopausal

- females. *J Periodontol*. 2013; 84(12):1708–16.
122. Vishwanath SB, Kumar V, Kumar S, Shashikumar P, Shashikumar Y, Patel PV. Correlation of periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women : A digital radiographic and quantitative ultrasound study. *Indian J Dent Res*. 2011; 22(2):270/276.
 123. Gaur B, Chaudhary A, Wanjari P V, Sunil M, Basavaraj P. Evaluation of panoramic Radiographs as a Screening Tool of Osteoporosis in Post Menopausal Women: A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7(9):2051–5.
 124. Govindraju P, Chandra P. Radiomorphometric indices of the mandible - an indicator of osteoporosis. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(3):195–8.
 125. Klemetti E, Kolmakow S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofacial Radiol*. 1997; 26(1):22–5.
 126. Benson B, Prohoda T, Glass B. Variations in adult cortical bone mass measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1991; 71:349–56.
 127. Bhatnagar S, Krishnamurthy V, Pagare SS. Diagnostic efficacy of panoramic radiography in detection of osteoporosis in post-menopausal women with low bone mineral density. *J Clin Imaging Sci*. 2013; 3(2):23.
 128. Horner K, Devlin H, Harvey L. Detecting patients with low skeletal bone mass. *J Dent*. 2002; 30(4):171–5.
 129. Klemetti E, Kolmakov S, Heiskanen P, Vainio P, Lassila V. Panoramic mandibular index and bone mineral densities in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993; 75(6):774–9.
 130. Sillnes J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II: Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964; 22(1):121–35.

131. Mühlemann H, Son S. Gingival sulcus bleeding - a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*. 1971; 15(2):107.
132. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*. 2012; 83(12):1449–54.
133. Mirnic J, Djuric M, Predin T, Gusic I, Petrovic D, Andjelkovic A, et al. Impact of the level of metabolic control on the non-surgical periodontal therapy outcomes in diabetes mellitus type 2 patients: Clinical effects. *Srp Arh Celok Lek*. 2013; 141(11–12):738–43.
134. Grgić O, Kovačević B, Veljović T, Novaković-Paro J, Maravić T, Bajkin B. The influence of bone mineral density and bisphosphonate therapy on the determinants of oral health and changes on dental panoramic radiographs in postmenopausal women. *Clin Oral Investig*. 2017; 21:151–7.
135. Kim O-S, Shin M-H, Song I-H, Lim I-G, Yoon S-J, Kim O-J, et al. Digital panoramic radiographs are useful for diagnosis of osteoporosis in Korean postmenopausal women. *Gerodontology*. 2014; 33(2):185–92.
136. Luo K, Ma S, Guo J, Huang Y, Yan F, Xiao Y. Association between postmenopausal osteoporosis and experimental periodontitis. *Biomed Res Int*. Hindawi Publishing Corporation; 2014; 2014:316134.
137. Marandi S, Bagherpour A, Imanimoghaddam M, Hatef M, Haghighi A. Panoramic-based mandibular indices and bone mineral density of femoral neck and lumbar vertebrae in women. *J Dent (Tehran)*. 2010; 7(2):98–106.
138. Lin T-H, Lung C-C, Su H-P, Huang J-Y, Ko P-C, Jan S-R, et al. Association Between Periodontal Disease and Osteoporosis by Gender: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(7):e553.

139. Passos JDS, Gomes-Filho IS, Vianna MIP, Cruz SS da, Barreto ML, Oliveira TJS, et al. Outcome measurements in studies on the association between osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol*. 2010; 81(12):1773–80.
140. Passos JS, Vianna MIP, Gomes-Filho IS, Cruz SS, Barreto ML, Adan L, et al. Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: A case-control study. *Osteoporos Int*. 2013; 24(4):1275–83.
141. Predin T, Djuric M, Nikolic N, Mirnic J, Gusic I, Petrovic D, et al. Clinical and microbiological effects of quadrant versus full-mouth root planing—A randomized study. *J Dent Sci*. 2014; 9(4):400–6.
142. Gil-Montoya JA, Barrios-Rodríguez R, Garrido-Martínez M, Ramos-García P, Lenouvel D. Association between low bone mineral density and periodontitis in generally healthy perimenopausal women. *J Periodontol*. 2021; 92:95–103.
143. Gonzalez-Moles M a, Bagan-Sebastian J V. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med*. 2000; 29(10):514–8.
144. Walter C, Klein MO, Pabst a., Al-Nawas B, Duschner H, Ziebart T. Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. *Clin Oral Investig*. 2010; 14(1):35–41.
145. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes-in vitro study. *Clin Oral Investig*. 2012; 16(1):87–93.
146. Badel T, Pavicin IS, Carek AJ, Rosin-Grget K, Grbesa D. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. *Coll Antropol*. 2013; 37(2):645–51.
147. Tipton D a., Seshul B a., Dabbous MK. Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and

- interleukin-6. *J Periodontal Res.* 2011; 46(1):39–47.
148. Rocha ML, Malacara JM, Sánchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol.* 2004; 75(12):1579–85.
 149. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang H-Z, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol.* 2005; 76(7):1113–22.
 150. Storrer CLM, Deliberador TM, Giovanini AF, Crivellaro V, Zielak JC, Romito GA. Effect of alendronate on the progression of periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*: a study in rats. *Clin Oral Investig.* 2016; 20:2565–73.
 151. Meriç P, Gurlek O. Periodontal Diseases / Treatment and Bisphosphonates. *Curr Oral Heal Reports.* 2018; 5(1).
 152. Dutra BC, Soares AM, Oliveira D, Manzi FR, Cortelli SC, Cota LO de M, et al. Effect of 1% sodium alendronate in the non-surgical treatment of periodontal intraosseous defects: a 6-month clinical trial Abstract. *J Appl oral Sci.* 2017; 25(3):310–7.
 153. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Role of 1 % alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers. *J Appl oral Sci.* 2017; 25(3):243–9.
 154. Pradeep AR, Kanoriya D, Singhal S, Garg V, Manohar B. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1 % alendronate versus 1.2 % atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2017; 8:e12215.
 155. Zymperdikas VF, Yavropoulou MP, Kaklamanos EG, Papadopoulos MA.

- Bisphosphonates as Supplement to Dental Treatment: A Network Meta-Analysis. *J Dent Res*. 2020.
156. Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, et al. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(12):2237–46.
 157. Gao S, Zheng G, Wang L, Liang Y, Zhang S, Lao X, et al. Zoledronate suppressed angiogenesis and osteogenesis by inhibiting osteoclasts formation and secretion of PDGF-BB. *PLoS One*. 2017; 12(6):e0179248.
 158. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*. 2005; 32:1123–8.
 159. Zirk M, Wenzel C, Buller J, Zöller JE, Zinser M, Peters F. Microbial diversity in infections of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig*. 2019; 23:2143–51.
 160. Lo JC, Ryan FSO, Gordon NP, Martin D, Hutchinson M, Lathon P V, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(2):243–53.
 161. Aminoshariae A, Su A, Kulild JC. Determination of the location of the mental foramen: A critical review. *J Endod*. 2014; 40(4):471–5.
 162. Barra SG, Gomes IP, Amaral TMP, Brasileiro CB, Abreu LG, Mesquita RA. New mandibular indices in cone beam computed tomography to identify low bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Maxillofac Radiol*. 2021; 131(3):347–55.
 163. Kato CN, Tavares NPK, Barra SG, Amaral TMP, Brasileiro CB, Abreu LG, et al. Digital panoramic radiography and cone-beam CT as ancillary tools to detect low bone mineral density in post- menopausal women. *Dentomaxillofac Radiol*. 2019;

- 48:20180254.
164. Koh K-J, Kim K-A. Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. *Imaging Sci Dent.* 2011; 41:101–6.
 165. Halling A, Persson G, Berglund J, Johansson O, Renvert S. Comparison between the Klemetti index and heel DXA BMD measurements in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density in the elderly. *Osteoporos Int.* 2005; 91:477–82.
 166. Jowitt N, MacFarlane T, Devlin H, Klemetti E, Horner K. The reproducibility of the mandibular cortical index. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999; 28:141–4.
 167. Gudac J, Hellén-halme K, Venskutonis T, Puisys A, Machiulskiene V. Comparison of selected anatomical and treatment-related diagnostic parameters estimated by cone-beam computed tomography and digital periapical radiography in teeth with apical periodontitis. *J Oral Maxillofac Res.* 2020; 11(2):e4.
 168. Aanenson JW, Till JE, Grogan HA. Understanding and communicating radiation dose and risk from cone beam computed tomography in dentistry. *J Prosthet Dent.* 2018; 120(3):353–60.
 169. Shahidi S, Zamiri B, Abolvardi M, Akhlaghian M, Paknahad M. Comparison of Dental Panoramic Radiography and CBCT for Measuring Vertical Bone Height in Different Horizontal Locations of Posterior Mandibular Alveolar Process. *J Dent Shiraz Univ Med Sci.* 2018; 19(2):83–91.
 170. Dam A Al, Haydar Y, Rashad A. Is there a change in the mandibular cortical shape index in panoramic radiographs over time? A longitudinal retrospective study. *Dent Res J (Isfahan).* 2020; 17:465–71.
 171. Jonasson G, Sundh V, Hakeberg M, Hassani-Nejad A, Lissner L, Ahlqwist M. Mandibular bone changes in 24 years and skeletal fracture prediction. *Clin Oral*

- Investig. 2013; 17:565–72.
172. Kinalski MA, Boscato N, Damian MF. The accuracy of panoramic radiography as a screening of bone mineral density in women: A systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020; 49:20190149.
173. Ramesh A, Soroushian S, Ganguly R. Coincidence of calcified carotid atheromatous plaque , osteoporosis , and periodontal bone loss in dental panoramic radiographs. *Imaging Sci Dent.* 2013; 43:235–43.

Anex I

Informacija za ispitanika

Moje ime je dr Olja Grgić i doktorant sam na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu. Kao deo moje doktorske teze pod nazivom „Promene na panoramskim snimcima i stanje oralnog zdravlja kod pacijentkinja sa osteoporozom“, na Klinici za stomatologiju Vojvodine u Novom Sadu planira se kliničko ispitivanje kojim bi se ispitala povezanost osteoporoze i zdravlja zuba. Tačnije, ispitivaće se da li je na osnovu procene rendgen snimaka i zdravlja zuba moguće posumnjati na smanjenu koštanu gustinu skeleta. S obzirom da se Vi ispunjavate uslove za učešće u ovom kliničkom ispitivanju, mi Vas molimo da razmislite o uključivanju. Finansiranje za ovu studiju obezbediće se preko stipendije Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za doktorante. Pre nego što donesete odluku o učešću u ovoj studiji, pažljivo pročitajte tekst koji sledi.

Novija istraživanja su ukazala da osteoporoza može da utiče i na zdravlje potpornog aparata zuba. Stoga, postoji mogućnost da se putem stomatološkog pregleda i snimka, kao jeftinih i pristupačnih metoda, utvrdi da li osoba ima nisku koštanu gustinu.

Ispitanice u postmenopauzalnom periodu starosne dobi od 50 do 70 godina upućene sa Klinike za interne bolesti biće raspoređene u jednu od tri grupe.

Kontrolnu grupu sačinjavaće pacijentkinje kojima je DXA nalazom utvrđeno da ne boluju od osteoporoze.

Prva ispitivana grupa obuhvatiće pacijentkinje kojima je DXA nalazom dijagnostikovana osteoporoza i koje nikada nisu uzimale terapiju bisfosfonatima ili primaju bisfosfonatnu terapiju kraće od šest meseci.

Drugu ispitivanu grupu sačinjavaće pacijentkinje kojima je DXA nalazom dijagnostikovana osteoporoza i primaju bisfosfonatnu terapiju duže od šest meseci.

Rezultati ovog istraživanja će se koristiti u formiranju novih znanja o ranoj dijagnostici osteoporoze i njenoj povezanosti sa zdravljem potpornog aparata zuba.

Ukoliko se uključite u ispitivanje, biće potrebna jedna Vaša poseta Klinici za stomatologiju gde će Vam putem stomatološkog pregleda biti napravljena procena zdravlja zuba i potpornog aparata zuba. Takođe će Vam biti izrađen rendgen snimak zuba i vilica. Digitalni rendgen aparat koji će se koristiti u ovoj studiji je nove generacije i doze zračenja koje koristi su veoma male i ne mogu Vam naškoditi ni na koji način. Stomatološki pregled i rendgen snimak neće se naplaćivati.

Vaše učešće u ovom ispitivanju je dobrovoljno i za njega ne treba da očekujete bilo kakvu materijalnu nadoknadu. Ukoliko ne želite da učestvujete u ovom kliničkom ispitivanju ili u toku njega želite da prekinete sa učešćem, to ni na koji način neće uticati na odnos Vašeg lekara prema Vama, niti na dalji tok lečenja. Vaše ime i prezime, kao i svi podaci o Vama, su poverljivi i ostaju poslovna tajna.

S poštovanjem,

dr Olja Grgić

Anex II

Promene na panoramskim snimcima i stanje oralnog zdravlja kod pacijenata sa osteoporozom

Pisana saglasnost za učešće u ispitivanju

Predloženo mi je da učestvujem u kliničkom ispitivanju koje će se sprovesti na Klinici za stomatologiju Vojvodine u Novom Sadu, a čiji je cilj ispitivanje validnosti dentalnih panoramskih indeksa i zdravlja zuba u proceni skeletne koštane gustine. Upoznata sam sa činjenicom da je potrebno da dođem na Kliniku za stomatologiju gde će mi biti urađen stomatološki pregled u cilju procene zdravlja zuba i potpornog aparata zuba, kao i izrađen ortopantomografski snimak na kome će se meriti panoramski indeksi. Dato mi je do znanja da se u ispitivanje mogu uključiti dobrovoljno i da mogu da istupim iz njega, ako to želim, a da pritom na snosim nikakve posledice. Informisana sam da je tajnost podataka koji će se koristiti u ispitivanju zagarantovana.

Pročitala sam i u potpunosti razumela predočenu informaciju i dajem svoj dobrovoljni pristanak za učešće u kliničkom ispitivanju.

Ime i prezime ispitanika

Datum

Potpis ispitanika

Potpis ispitivača

Anex III

Protokol istraživanja

Br. _____

1. Ime i prezime: _____
2. Datum rođenja: _____
3. Adresa, broj telefona: _____
4. Kada je nastupila menopauza? _____
5. Da li u porodici ima obolelih od osteoporoze?

6. Da li je u porodici bilo osteoporotskih fraktura?

7. Da li je ranije doživljena fraktura na malu traumatu?

8. Da li je ranije imala oralno hirurške intervencije, koje i kada?

9. Da li boluje od nekog sistemskog
oboljenja? _____
10. Da li je u poslednja 3 meseca bila na antibiotskoj terapiji? _____
11. Da li koristi druge lekove, koje i koliko dugo?

12. Da li je pušač, ukoliko jeste, koliko cigareta dnevno koristi, i koliko dugo je pušač?

13. Da li konzumira alkohol, koliko često i u kojoj količini?

14. Da li se bavi fizičkom aktivnošću?

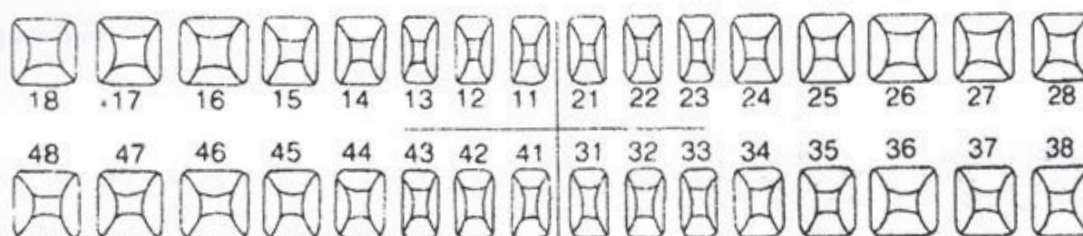
15. Težina: _____ kg
16. Visina: _____ m

17. Body Mass Index- BMI: _____ kg/m²

STATUS ZUBA



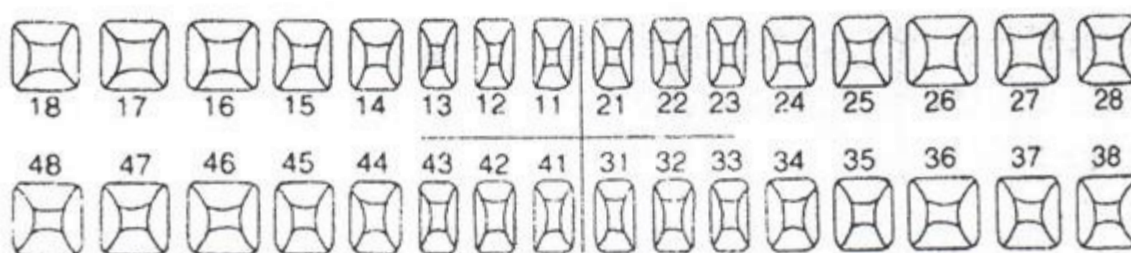
PLAK INDEKS (SILNESS-LOE)



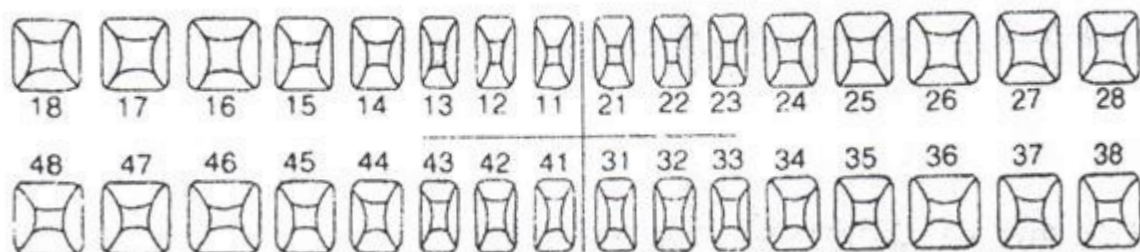
GINGIVALNI INDEKS (LOE-SILNESS)



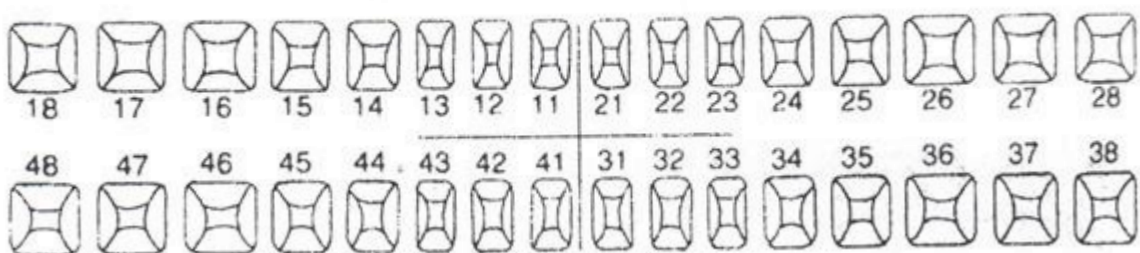
INDEKS KRVARENJA (MUHLEMANN)



DUBINA PARODONTALNIH DŽEPOVA



NIVO PRIPOJNOG EPITELA



План третмана података

Назив пројекта/истраживања
<p>Промене на ортопантомографским снимцима и стање оралног здравља код пацијенткиња са остеопорозом</p>
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
<p>а) Клиника за стоматологију Војводине, Нови Сад б) Клиника за интерну медицину Клиничког центра Војводине, Нови Сад в)</p>
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
<p>Докторске академске студије смер Клиничка медицина, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду</p>
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p><u>Клиничка студија пресека која је обухватила 120 испитаница у постменопаузалном периоду, од којих је 90 било оболело од остеопорозе, а 30 су биле здраве особе женског пола. Свакој испитаници је анамнезом и клиничким прегледом било детаљно утврђено стање оралног здравља и испитана је асоцијација параметара оралног здравља са стањем коштаног здравља.</u></p> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 10px 0;"/> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 10px 0;"/>
<p>1.2 Врсте података</p> <p>а) <u>квантитативни</u> б) <u>квалитативни</u></p>
<p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p><u>а) анкете, упитници, тестови</u> <u>б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</u></p>

- в) генотипови: навести врсту _____
- г) административни подаци: навести врсту _____
- д) узорци ткива: навести врсту _____
- ђ) снимци, фотографије: ортопантомографски снимци, DXA снимци**
- е) текст, навести врсту литература
- ж) мапа, навести врсту _____
- з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- а) Excel фајл, датотека .xlsx
- б) SPSS фајл, датотека .spv,.sav
- в) PDF фајл, датотека .pdf
- г) Текст фајл, датотека .docx
- д) JPG фајл, датотека .jpg,.tiff
- е) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- а) број варијабли велики број
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) 120 испитаница

1.3.3. Поновљена мерења

- а) да
- б) не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____

- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- а) Да**
- б) Не**

Ако је одговор не, образложити

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент, навести тип _____
- б) корелационо истраживање, навести тип **испитивање асоцијације параметара оралног здравља са стањем коштаног здравља**
- ц) анализа текста, навести тип _____
- д) остало, навести шта **прикупљање и анализа података из литературе**

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

Двострука X-зрачна апсорпциометрија (Dual X-ray absorptiometry - DXA) је широко прихваћена метода за дијагностиковање ниске густине кости (BMD – bone mineral density) и препознавање пацијената који су под високим ризиком за настанак остеопоротских фрактура. DXA путем мерења Т-скора пружа прецизне податке о густини кости (број стандардних девијација (СД) изнад или испод средње вредности коштане густине здравих особа између 20 и 29 година старости. Уколико је Т-скор ≥ -1 , коштану густину се сматра нормалном, уколико је < -1 али $> -2,5$, сматра се да је коштану густину смањена, док Т-скор $\leq -2,5$ указује на остеопорозу).

Ортопантомографски дигитални снимци су широко коришћени у свакодневной стоматолошкој пракси јер пружају увид у стање зуба и кости, како горње, тако и доње вилице. Веома су корисни за дијагностику каријеса, периапикалних обољења, као и здравља потпорног апарата зуба.

Клинички преглед, уз употребу специфичних сонди (градуисане пародонталне сонде по Williamsu) незаменљив је за дијагностику обољења потпорног апарата зуба путем Плак индекса (Silness-Loe), Гингивалног индекса (Loe-Silness), Индекса крварења (Muhlemann) и мерења дубине пародонталних цепова.

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

- а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података контролисан је помоћу адекватних статистичких тестова.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Податке су у матрицу унела два истраживача одвојено, а затим су заједно извршили контролу података и комплетирали матрицу.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у _____
Репозиторијуму.

3.1.2. URL адреса

3.1.3. DOI

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____

в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог: **Подаци садрже личне податке пацијенткиња**

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.
Образложење

Докторска дисертација, те и подаци преточени у резултате исте ће бити депоновани у Репозиторијум Универзитета у Новом Саду на URL адреси: <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf> у отвореном приступу. Међутим, сами подаци ће бити чувани од стране ауторке дисертације обзиром да садрже личне податке пацијенткиња.

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен?

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму?

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?
Да Не

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности

(https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да** Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етичка Комисија Клинике за стоматологију Војводине 19.3.2013. године и Етичка Комисија Медицинског Факултета Нови Сад 4.4.2013. године.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не
Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) **Подаци нису у отвореном приступу**
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

- а) јавно доступни
- б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области
- ц) **затворени**

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Оља Гргић, olja.grgic@hotmail.rs

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Оља Гргић, olja.grgic@hotmail.rs

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Оља Гргић, olja.grgic@hotmail.rs